

**STUDIEN ZUR ENTWICKLUNG NEUER
WIRKSTOFFE AUF DER BASIS VON
ANELLIERTEN BENZIMIDAZOLEN**

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IM FACHBEREICH PHARMAZIE
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON
MANFRED LEGER
AUS KARLSBAD
BERLIN 1983



Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

STUDIEN ZUR ENTWICKLUNG NEUER WIRKSTOFFE
AUF DER BASIS VON ANELLIERTEN
BENZIMIDAZOLEN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IM
FACHBEREICH PHARMAZIE
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

-VORGELEGT VON
M A N F R E D L E G E R
AUS KARLSBAD
BERLIN 1983

1. Gutachter: Prof. Dr. A. Kreutzberger

2. Gutachter: Prof. Dr. K. Rehse

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Februar 1983

Meinem Vater

Josef Leger

* 17.12.1915 † 7.12.1974

in memoriam

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von
Herrn Professor Dr. A l f r e d K r e u t z b e r g e r
am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
durchgeführt.

Herrn Professor Kreutzberger danke ich herzlich für die groß-
zügige Unterstützung und Förderung meiner Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

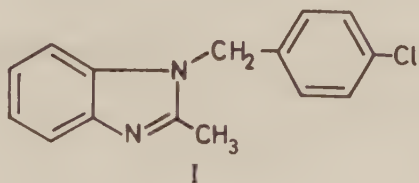
	Seite
1 EINLEITUNG	1
2 CYCLISIERUNG ZU 2,4-DISUBSTITUIERTEN PYRIMIDO[1,2-a]BENZIMIDAZOLEN	7
2.1 Umsetzung mit β -Diketonen	7
2.1.1 Reaktionen mit symmetrisch substituierten β -Diketonen	7
2.1.1.1 Kondensationen mit gerad- und verzweigt- kettig substituierten β -Diketonen	7
2.1.1.2 NMR-spektroskopische Untersuchungen	9
2.1.2 Reaktionen mit asymmetrisch substituierten β -Diketonen	11
2.1.2.1 Kondensationen mit aliphatisch und aroma- tisch substituierten β -Diketonen	11
2.1.2.2 Vergleichende Untersuchungen zur Struk- turaufklärung der Isomeren	14
2.1.2.3 Massenspektrometrischer Abbau	20
2.2 Umsetzung mit fluorhaltigen β -Diketonen	23
2.2.1 Reaktionen mit aliphatisch substituierten β -Diketonen	23
2.2.2 Struktursicherung durch spektroskopische Messungen	25
2.2.2.1 ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen	25
2.2.2.2 ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchungen	27

2.2.3	Biochemische Wirkung der 2-Trifluormethylpyr- imido[1,2-a]benzimidazole	30
2.2.4	Kondensationen mit aromatisch und heterocyc- lisch substituierten β -Diketonen	31
3	CYCLISIERUNG ZU 3,3-DI- BZW. 3-MONOSUBSTITUIERTEN PYRIMIDO[1,2-a]BENZIMIDAZOLEN	34
3.1	Umsetzung mit disubstituierten Malonsäureestern	34
3.1.1	Reaktion mit Diallylmalonsäurediethylester	34
3.1.2	Spektroskopische Messungen	35
3.1.2.1	Auswertung des IR-Spektrums	35
3.1.2.2	NMR-spektroskopische Untersuchung	36
3.2	Umsetzung mit monosubstituierten Malonsäureestern	38
3.2.1	Reaktionen mit Monoalkylmalonsäureestern	38
3.2.2	Struktursicherung durch spektroskopische Messungen	39
3.2.2.1	^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen	40
3.2.2.2	Vergleichende ^{13}C -NMR-Untersuchungen	43
3.2.3	Biochemische Wirksamkeit	49
3.2.4	Reaktionen mit aromatisch-aliphatisch sub- stituierten Malonsäureestern	50
3.2.5	Struktursicherung durch spektroskopische Messungen	51
3.2.5.1	^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen	51
3.2.5.2	Massenspektrometrischer Abbau	54
5	ZUSAMMENFASSUNG	56
6	EXPERIMENTELLER TEIL	61
7	LITERATURVERZEICHNIS	98

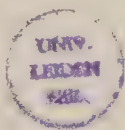
1 E I N L E I T U N G

In einer erheblichen Anzahl von Arzneistoffen übernehmen benzokondensierte Heterocyclen die Rolle der Grundstruktur. Einen charakteristischen Vertreter dieses Strukturtyps stellt das aus der Kondensation eines Imidazol- und eines Benzolringes ableitbare Ringsystem der Benzimidazole dar. Ihre Bedeutung in der Pharmazie manifestiert sich in einem breit gefächerten Wirkungsspektrum.

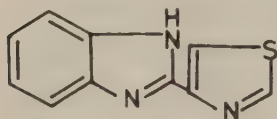
Bereits 1944 wurde über die Wachstumshemmung einiger Pilze und Bakterien durch Benzimidazol berichtet¹⁾. Bald darauffolgende Untersuchungen²⁾ über antimykotische Eigenschaften einiger substituierter Benzimidazole führten zur Entdeckung des Chlormidazols (I), das sich durch besondere Wirksamkeit gegen Hefepilze, Dermatophyten und einige grampositive Bakterien auszeichnet^{3, 4)}.



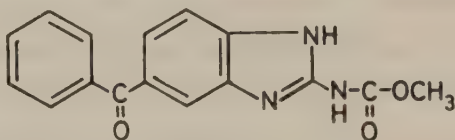
Antimykotische Eigenschaften zeigten sich auch beim Thiabendazol (II), das 1961 als Breitband-Anthelminthikum eingeführt wurde⁵⁾. Als Strukturmerkmal einer ganzen Reihe ähnlicher Wurmmittel fällt besonders der Carbaminsäurerest am C-2 auf.



Der bemerkenswerteste Vertreter dieser Reihe ist das als Vermox[®] bekannte Mebendazol (III), das noch einen weiteren Substituenten am C-5 des Benzolringes trägt.

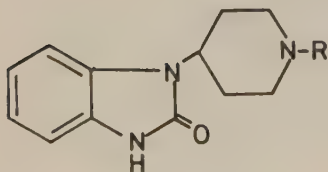


II

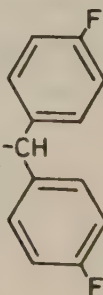


III

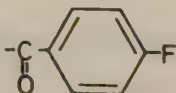
Auch in der Wirkstoffgruppe der Neuroleptika finden sich verschiedene Benzimidazolverbindungen, deren Grundkörper jeweils das 2-Benzimidazolinon bildet, das wiederum am N-3 mit einem Piperidinring substituiert ist. Als Beispiel seien hier das als Orap[®] bekannte Pimozid (IV), ferner Benperidol (Glianimon[®]) (V) und das Oxiperomid (VI), genannt.



IV: R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}$



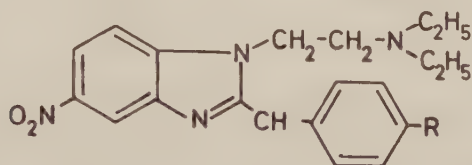
V: R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$



VI: R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$



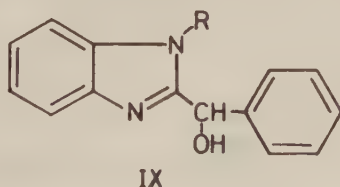
Als analgetisch wirksam haben sich Substitutionsprodukte des Benzimidazols erwiesen, deren gemeinsames Strukturmerkmal das 5-Nitrobenzimidazol darstellt. Clonitazen (VII) und Etonitazen (VIII) sind zwei Vertreter dieser Gruppe, die sich nur geringfügig hinsichtlich ihrer Substituenten unterscheiden.



VII: R = Cl

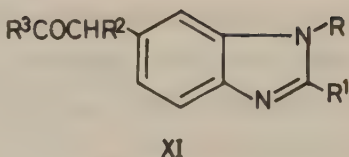
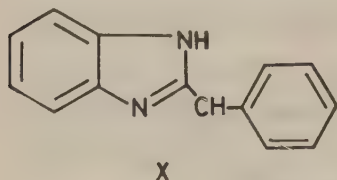
VIII: R = OC₂H₅

Weiterhin seien auch die antiviral wirkenden Benzimidazole erwähnt. Besonders gegen die Vermehrung von Polio-Viren haben sich 2- α -Hydroxybenzyl-Benzimidazole ausgezeichnet, die am N-1 aromatische oder aliphatische Substituenten tragen (IX) ⁶⁾.

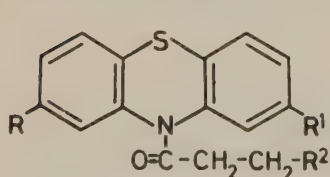


Benzimidazole finden sich ferner unter den herzwirksamen Substanzen. Bendazol (X) zeigt antihypertonische und koronarvasodilatatorische Eigenschaften. Verschiedene Carboxygruppen tragende Benzimidazole (XI) erweisen sich als antihypotensiv,

vasodilatatorisch und sedativ wirksam⁷⁾.

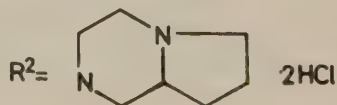
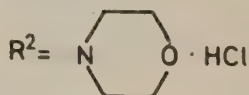


Für die Beeinflussung der Funktionen des Herzens, wie Pumpleistung oder Energieversorgung, stehen Substanzen der unterschiedlichsten chemischen Strukturklassen zur Verfügung. Heterocyclen, auch mehrkernige, wie Persantin^(R) und Intensain^(R), finden als bewährte Koronardilatoren Verwendung. Im Zuge neuerer Forschungen erzielte man sehr wirkungsvolle tricyclische Verbindungen, wie das Antiarrhythmikum Ethmozin^(R) (XII)⁸⁾ und das als Koronarvasodilatator eingesetzte Azaclorizin (XIII)⁹⁾.

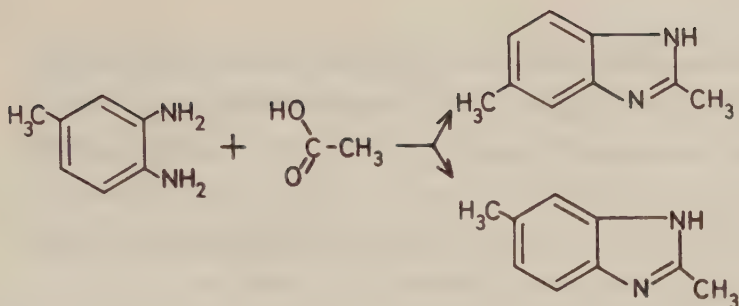


XII: R = H

R¹ = NH-COOC₂H₅



Hinsichtlich der Zugänglichkeit der Benzimidazole wurde bereits von Ladenburg¹⁰⁾ eine Synthese gefunden, bei der eine Lösung von 3,4-Diaminotoluol in Eisessig unter Rückfluß erhitzt wird und dabei 2,5- oder 2,6-Dimethyl-benzimidazol liefert.



Freies Benzimidazol wurde zum ersten Mal durch Erhitzen von o-Phenylendiamin mit wasserfreier Ameisensäure dargestellt¹¹⁾. Nach diesem Verfahren kann eine große Anzahl von Benzimidazol-derivaten synthetisiert werden. Nach einer weiteren Methodik wurden äquimolare Mengen eines o-Phenylendiamins und einer Carbonsäure oder eines Säureanhydrids in verdünnter Salzsäure unter Rückfluß erhitzt^{12,13)}. Es stellte sich heraus, daß diese Reaktion mit aliphatischen Säuren zu weitaus höheren Ausbeuten führt als mit aromatischen Säuren. Die Durchführung dieser Reaktion unter Druck bei 180° - 190°C ergab schließlich auch bessere Ausbeuten von 2-arylsubstituierten Benzimidazolen¹⁴⁾.

In Anbetracht der sehr mannigfaltigen Wirkungen von Benzimidazolderivaten erschien es als ein anstrengenswertes Synthesziel, durch gezielte Strukturmodifikation des Benzimidazolgerüsts neue Wirkstoffe zu entwickeln. Durch Ankondensation eines weiteren Heterocyclus an das System des Benzimidazols lassen sich tricyclische Grundkörper konzipieren, die unter an-

derem koronare Wirkungen erwarten lassen. Das 2-Aminobenzimidazol erschien als geeignete Ausgangssubstanz, um in Fortführung der Untersuchungen über die Cyclisierung an Amidinstrukturen^{15,16,17)} zu geeigneten Tricyclen zu gelangen. Es wurde die Synthese mit β -Diketonen und Malonsäureestern geplant, um zu Pyrimidobenzimidazolen zu gelangen.

2 CYCLISIERUNG ZU 2,4-DISUBSTITUIERTEN PYRIMIDO [1,2-a] BENZIMIDAZOLEN

2.1 Umsetzung mit β -Diketonen

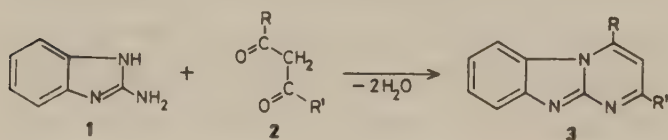
2.1.1 Reaktionen mit symmetrisch substituierten β -Diketonen

Eine erhebliche Anzahl von Wirkstoffen zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen weist ein polycyclisches Ringsystem als Grundstruktur auf, wie die Naturstoffe Chinidin¹⁸⁾, Ajmalin¹⁹⁾ und die Digitalisglykoside²⁰⁾. Wie bei Chinidin und Ajmalin fungieren aber auch bei den synthetischen antiarrhythmischen Wirkstoffen stickstoffhaltige Heterocyclen als Partialstrukturen, so in Chloroquin²¹⁾, Tripelenamin²²⁾ und Phenytoin²³⁾. In Anlehnung an tricyclische Wirkstoffe zur Behandlung von Herzirregularitäten, wie Thoridazin²⁴⁾ und Imipramin²⁵⁾, wurde unter Erweiterung unserer Untersuchungen über Cyclisierungsreaktionen an Amidinstrukturen^{16,26,27)} und insbesondere im Hinblick auf den hieraus resultierenden tricyclischen Verbindungstyp²⁸⁾ die Weiterentwicklung dieser Grundstruktur zu antiarrhythmischen Wirkstoffen konzipiert.

2.1.1.1 Kondensationen mit gerad- und verzweigtkettig substituierten β -Diketonen

Erste Verwirklichung hat diese Vorstellung in der zu Pyrimi-

do[1,2-a]benzimidazolen (**3a - d**) führenden Umsetzung von 2-Aminobenzimidazol (**1**) mit β -Diketonen (**2a - d**) gefunden. Verfahrensmäßig erwies sich hierbei als optimal, die Kondensation in Xylol²⁹⁾ durch azeotrope Destillation unter Verwendung eines Wasserabscheiders durchzuführen. Selbst unter diesen Reaktionsbedingungen ist der Erfolg der Reaktion von der Beschaffenheit der Substituenten **R** und **R'** in **2** abhängig, indem die Ausbeuten von **3a - d** mit zunehmender Raumerfüllung der Substituenten sich verringern. Zur Bildung von **3d** ist mehrtägiges Erhitzen der Ausgangskomponenten **1** + **2d** in Xylol unter Einsatz eines Wasserabscheiders notwendig.



2,3	R	R'
a	CH ₃	CH ₃
b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
c	C ₃ H ₇ (n)	C ₃ H ₇ (n)
d	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂

Der chemische Strukturbeweis für Struktur **3** liegt in der Identität des in der vorstehend beschriebenen Weise dargestellten 2,4-Dimethylpyrimido[1,2-a]benzimidazols (**3a**) mit einer nach anderer Methodik³⁰⁾ gewonnenen Substanzprobe **3a**.

2.1.1.2 NMR-spektroskopische Untersuchungen

Außer der chemischen Beweisführung wurden spektroskopische Messungen zur Charakterisierung des Strukturtyps **3** herangezogen. An den in deuteriertem DMSO aufgenommenen ¹H-Kernresonanz-Spektren läßt sich zeigen, daß typische Signale für das Pyrimido-[1,2-a]benzimidazolsystem auftreten. Die beiden gleichartigen Alkylsubstituenten weisen eine von ihrer Substitutionsstelle im Molekül abhängige unterschiedliche Resonanz auf. So überlagern sich die beiden Triplets der Methylgruppen der Ethylreste von **3b** zu einem Quartett bei $\delta = 1.38$ ppm, während die CH₂-Gruppen als zwei deutliche Quartetts wiedergegeben werden. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit Beobachtungen, die zur Struktursicherung von **3a** gemacht wurden³¹⁾. Aus dem Befund, daß die Signale der Protonen des Substituenten am C-4 bei tieferem Feld auftreten als jene, die vom Substituenten am C-2 verursacht werden, läßt sich die Zuordnung der Methylensignale vornehmen: $\delta = 2.87$ ppm entspricht 2-CH₂-CH₃, $\delta = 3.41$ ppm dagegen 4-CH₂-CH₃. Das Proton am C-3 absorbiert als Singulett bei $\delta = 6.87$ ppm, die Protonen des Benzolkernes als Multiplett von 7.22 bis 8.22 ppm. Das sich aus dem Integral ergebende

Verhältnis von 1 : 2 : 1 entspricht den Teilmultipletts mc_1 bei 7.40 ppm, mc_2 bei 7.77 ppm und mc_3 bei 8.12 ppm. Daraus ergibt sich eine Zuordnung für die Protonen an C-7 und C-8, die etwa gleichwertig sind und deshalb durch ein gemeinsames Signal wiedergegeben werden.

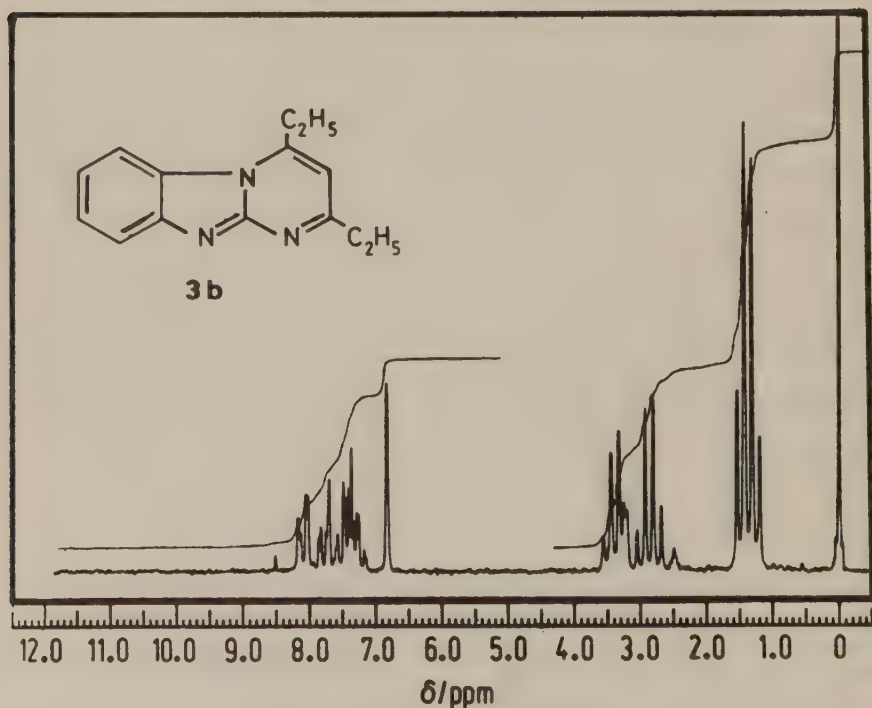


Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum von 2,4-Diethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**3b**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

2.1.2 Reaktionen mit asymmetrisch substituierten β -Diketonen

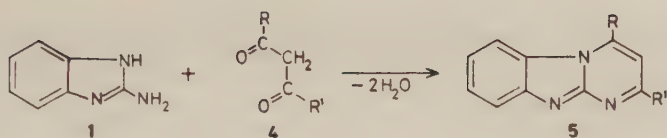
Durch das in jüngerer Zeit zur Entwicklung neuer antiviraler³²⁾, tumorhemmender³³⁾ und muskelrelaxierender³⁴⁾ Wirkstoffe herangezogene Aminomethinylierungsverfahren ist insbesondere ein neuer Weg zu tricyclischen Systemen, wie s-Triazino[2,1-b]benzthiazolen und s-Triazino[1,2-a]benzimidazolen, erschlossen worden²⁸⁾. Das analog entwickelte 2-Imino-2H-s-triazino[2,1-b]-benzoxazol³⁵⁾ hat sich als wirksam gegen *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli* und *Bacillus subtilis* herausgestellt. Im Hinblick auf das häufige Auftreten auch anderer sechsgliedriger Heterocyclen in antibakteriellen Wirkstoffen, wie in dem tuberkulostatisch wirksamen Ethionamid³⁶⁾ oder verschiedenen systemisch wirksamen Pyrimidylhydrazonen³⁷⁾, sind entsprechende Partialstrukturen in unsere Untersuchungen einbezogen worden.

2.1.2.1 Kondensationen mit aliphatisch und aromatisch substituierten β -Diketonen

Diese Konzeption hat in Verfolg unserer Cyclisierungsreaktionen an Amidinstrukturen durch die zu den Pyrimido[1,2-a]benzimidazolen (5) führende Kondensation von 2-Aminobenzimidazol (1) mit β -Diketonen (4) verwirklicht werden können. Unter Verwendung von 2,4-Hexandion (4a), 6-Methyl-2,4-heptandion (4b), 1-Phenyl-1,3-butandion (4c) und 1-Phenyl-2,4-pentandion (4d) erwies es sich hierbei verfahrensmäßig als optimal, die Cyclisierung in Xylol²⁹⁾ in azeotroper Destillationsweise durchzu-

führen. Die Vervollständigung der Reaktion machte jeweils eine Reaktionszeit von 8 h erforderlich. Dies führte auch zur Klärung eines von anderen Autoren früher publizierten Produktes, hervorgegangen aus **1** und **4c**, wobei jedoch keine genaueren Angaben zur Strukturzuweisung gemacht wurden^{30, 38}).

Aufgrund des unsymmetrischen Aufbaus der β -Diketone (**2**) war von vornherein zu erwarten, daß als Reaktionsprodukt ein Isomerengemisch anfallen würde. Diese Erwartung wurde dünnschichtchromatographisch bestätigt. Die Trennung des Isomerengemisches erfolgte jeweils nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Ligroin (90°) mit Hilfe der Säulenchromatographie. Die auf diese Weise isolierten Isomeren (**5**) unterscheiden sich voneinander deutlich in ihren Schmelzpunkten und anderen Eigenschaften.



4	R	R'	5	R	R'
a	CH ₃	C ₂ H ₅	a	CH ₃	C ₂ H ₅
b	CH ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	b	C ₂ H ₅	CH ₃
c	CH ₃	C ₆ H ₅	c	CH ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
d	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	d	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	CH ₃
			e	CH ₃	C ₆ H ₅
			f	C ₆ H ₅	CH ₃
			g	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
			h	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃

2.1.2.2 Vergleichende Untersuchungen zur Strukturaufklärung der Isomeren

Die Struktur der erhaltenen Isomeren **5** konnte durch vergleichende ^1H -NMR-Spektroskopie festgelegt werden. Hierzu konnte auf das bekannte 2-Methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**5i**) und die Grundkorrelationen zwischen Haftstellen am Ringsystem und Kopplungskonstanten^{31, 39)} zurückgegriffen werden (s. Abb. 2).

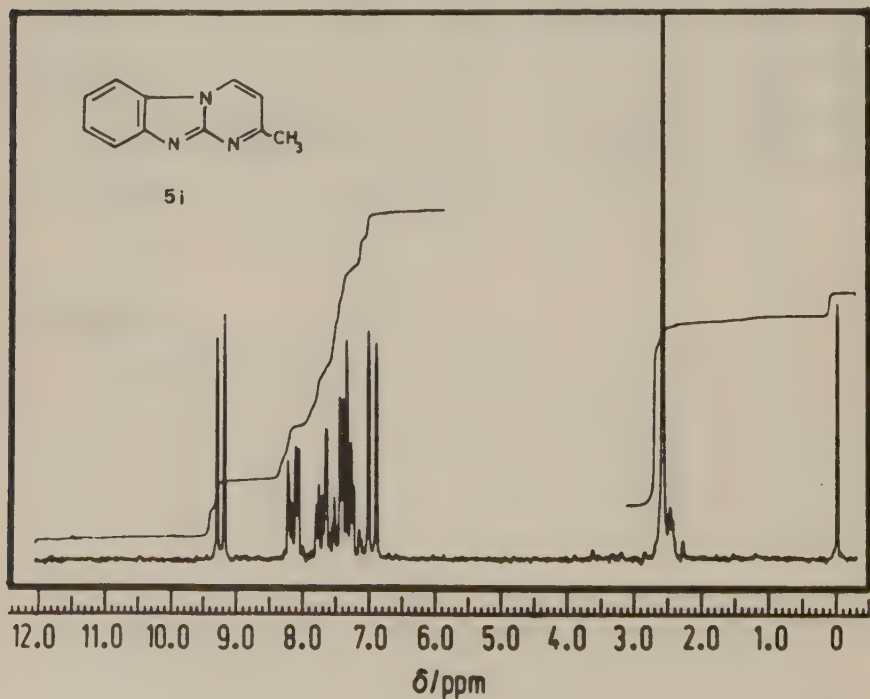


Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum von 2-Methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**5i**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Die Methylgruppe an C-2 erscheint als Singulett bei $\delta = 2.67$ ppm, das Proton an C-3 absorbiert als Dublett bei $\delta = 7.05$ ppm, das Proton an C-4 ebenso als Dublett bei $\delta = 9.36$ ppm, und dazwischen findet sich das Multiplett der Ringprotonen. Hieraus ist ersichtlich, daß es in diesem Verbindungstyp nur zu einer 3,4-Kopplung mit einem relativ hohen Wert von $J = 6.8$ Hz für die Kopplungskonstante kommt. Aus der Grundverbindung, dem Pyrimido[1,2-a]benzimidazol, geht hervor, daß der Wert einer H3,4-Kopplung ($J = 6.5$ Hz) bedeutend größer als der einer H2,3-Kopplung ($J = 4.0$ Hz) oder einer H2,4-Kopplung ($J = 2.0$ Hz) ist³¹⁾. Die Positionen der Peaks stimmen dabei mit den Daten überein, die für verwandte Systeme gefunden wurden³⁹⁻⁴²⁾.

Diese Basiskorrelationen lassen sich der Strukturbestimmung der unsymmetrisch substituierten Pyrimido[1,2-a]benzimidazole (5) zugrunde legen. Das Isomerenpaar **5g/5h** bietet sich als Beispiel besonders deshalb an, weil im Bereich der Alkylprotonen nur wenige Signale zu erwarten sind. Ferner sind beide Substanzen für diese Untersuchungen zusätzlich in deuteriertem Chloroform gemessen worden, um eine Beeinträchtigung der Auswertung durch Lösungsmittelpeaks auszuschließen.

5g zeigt ein angespaltenes Singulett bei $\delta = 2.9$ ppm, dessen Integral auf 3 Protonen hindeutet. Ein nicht angespaltenes Singulett findet sich bei $\delta = 4.2$ ppm, hervorgerufen von 2 Protonen, die der Methylengruppe des Benzylsubstituenten zu-

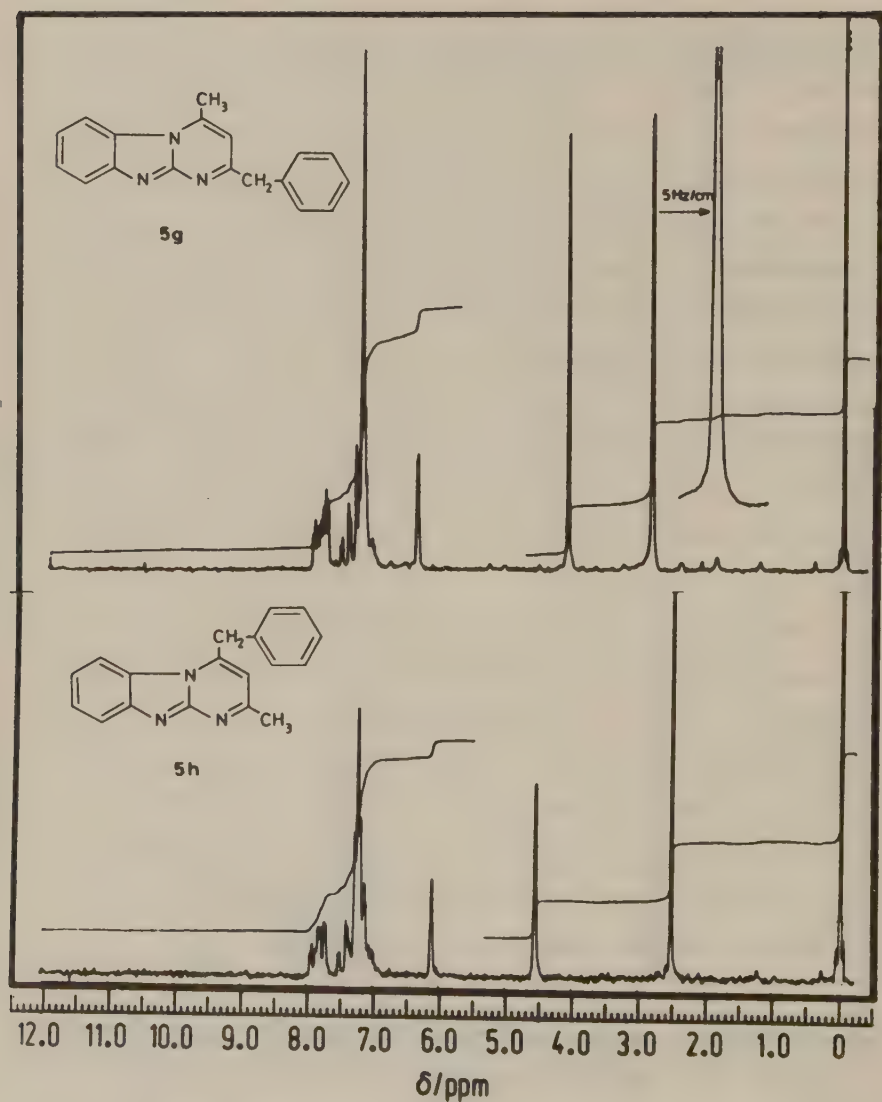


Abb. 3: ^1H -NMR-Spektrum von

2-Benzyl-4-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**5g**) in CDCl_3

4-Benzyl-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**5h**) in CDCl_3

zuordnen sind. Ein weiteres angespaltenes Singulett bei $\delta = 6.4$ ppm wird von dem Proton an C-3 hervorgerufen. Der Computerausdruck der gemessenen Verbindung **5g** hält für die beiden angespaltenen Singuletts je 2 Werte fest:

ppm	Hz	J	ppm	Hz	J
2.922	175.323		6.484	389.099	
		0.916			0.916
2.906	174.407		6.469	388.183	

Dieses Resultat bedeutet eine Kopplung der Protonen der Methylgruppe mit demjenigen an C-3 mit einer Kopplungskonstanten von $J = 0.916$ Hz, hervorgerufen durch die größere Nähe der Benzimidazolpartialstruktur zum C-4-Substituenten und somit verminderter Abschirmung.

Im Gegensatz dazu finden sich im ^1H -NMR-Spektrum von **5h** in dem für die Strukturzuordnung relevanten Bereich nur einfache Singuletts. So absorbieren die Protonen der Methylgruppe bei $\delta = 2.5$ ppm, die der Methylengruppe des Benzylrestes bei $\delta = 4.6$ ppm und das Proton an C-3 bei $\delta = 6.2$ ppm. Die bereits bei den symmetrisch substituierten Pyrimidobenzimidazolen⁴³⁾ gemachte Beobachtung, daß Signale der Protonen von Substituenten an C-4 in tieferem Feld registriert werden als solche von Substituenten an C-2, fließt hier ebenfalls in die Strukturbestimmung ein.

Werden nun die gewonnenen Erkenntnisse zur Auswertung des ^1H -NMR-Spektrums von **5g** herangezogen, so führen das Auftreten einer Kopplung der Methylprotonen mit dem Proton an C-3 und die Tieffeldverschiebung des Resonanzsignals der Methylgruppe bzw. die Hochfeldverschiebung des Signals der Methylengruppierung (im Vergleich zu **5h**) zu dem Schluß, daß in dieser Verbindung (**5g**) das 2-Benzyl-4-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol vorliegt. Entsprechend ist dann **5h** die Struktur eines 4-Benzyl-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazols zuzuordnen.

Die Multipletts der beiden isomeren Verbindungen **5g** und **5h** zwischen $\delta = 7 - 8$ ppm lassen sich aus den in CDCl_3 gemessenen Spektren weniger gut auswerten, da das Lösungsmittel im gleichen Bereich absorbiert. Anhand der in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ aufgenommenen Spektren läßt sich aus dem Integral eine Protonenzahl von 9 ermitteln, wobei 5 Protonen dem Benzylrest und die restlichen 4 Protonen dem Benzolring im Pyrimidobenzimidazolgerüst zuzuordnen sind (s. Abb. 4).

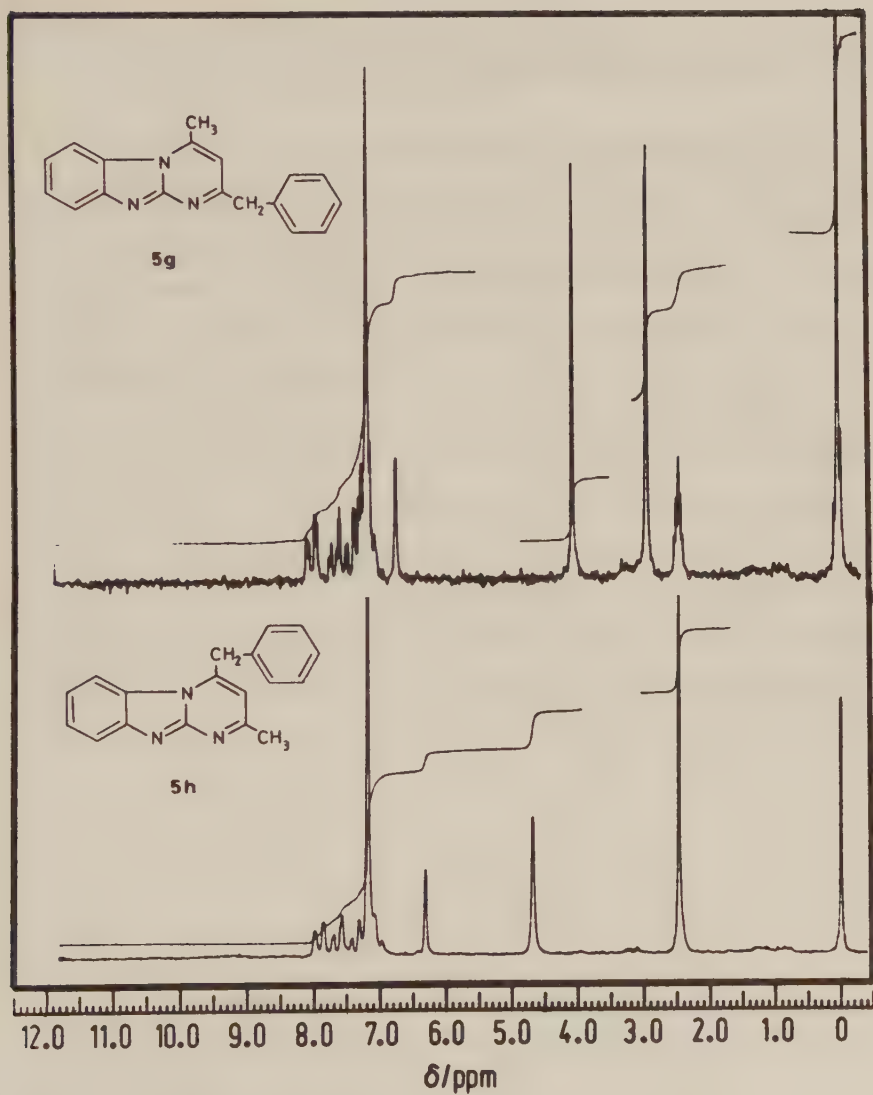


Abb. 4: ^1H -NMR-Spektrum von

2-Benzyl-4-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**5g**) und
 4-Benzyl-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**5h**)
 in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

2.1.2.3 Massenspektrometrischer Abbau

Der massenspektrometrische Abbau von **5g** und **5h** zeigt Unterschiede hinsichtlich der Substituenten in 2- und 4-Stellung. Im Massenspektrum von **5h** ist der Molpeak gleichzeitig Basispeak, $M - 1$ beträgt 24%. Bei **5g** wird der Basispeak durch den $M - 1$ -Peak repräsentiert, der Molpeak hat eine relative Intensität von 83%. Die nächste intensive Peakgruppe wird durch den Verlust des Restes in 4-Stellung hervorgerufen, bei **5g** = $273 - 15 = 258$, bei **5h** = $273 - 91 = 182$. Das durch Umlagerung zum 7-Ring stabilisierte Ion zeigt anschließende Eliminierung von HCN und führt zu m/e 155, die Abspaltung eines Wasserstoffradikals zu m/e 181 (bei **5h**) und zu m/e 257 (bei **5g**). Die Zusammensetzung der erzeugten wesentlichen Ionen wurde durch Präzisionsmassenbestimmung bestätigt (Tab. 1).

Tab. 1: Ergebnis der exakten Massenbestimmung des massenspektrometrischen Abbaus von

Bruttoformel	ber. Masse in u	gef. Masse in u	Diff. in mu
$C_{18}H_{15}N_3$	273.1266	273.1252	1.4
$C_{18}H_{14}N_3$	272.1187	272.1182	0.5
$C_{17}H_{12}N_3$	258.1031	258.1024	0.7
$C_{17}H_{11}N_3$	257.0953	257.0950	0.3

von			
$C_{18}H_{15}N_3$	273.1266	273.1260	0.6
$C_{18}H_{14}N_3$	272.1187	272.1187	0.0
$C_{11}H_7 N_3$	182.0718	182.0716	0.2
$C_{10}H_6 N_2$	155.0609	155.0609	0.0

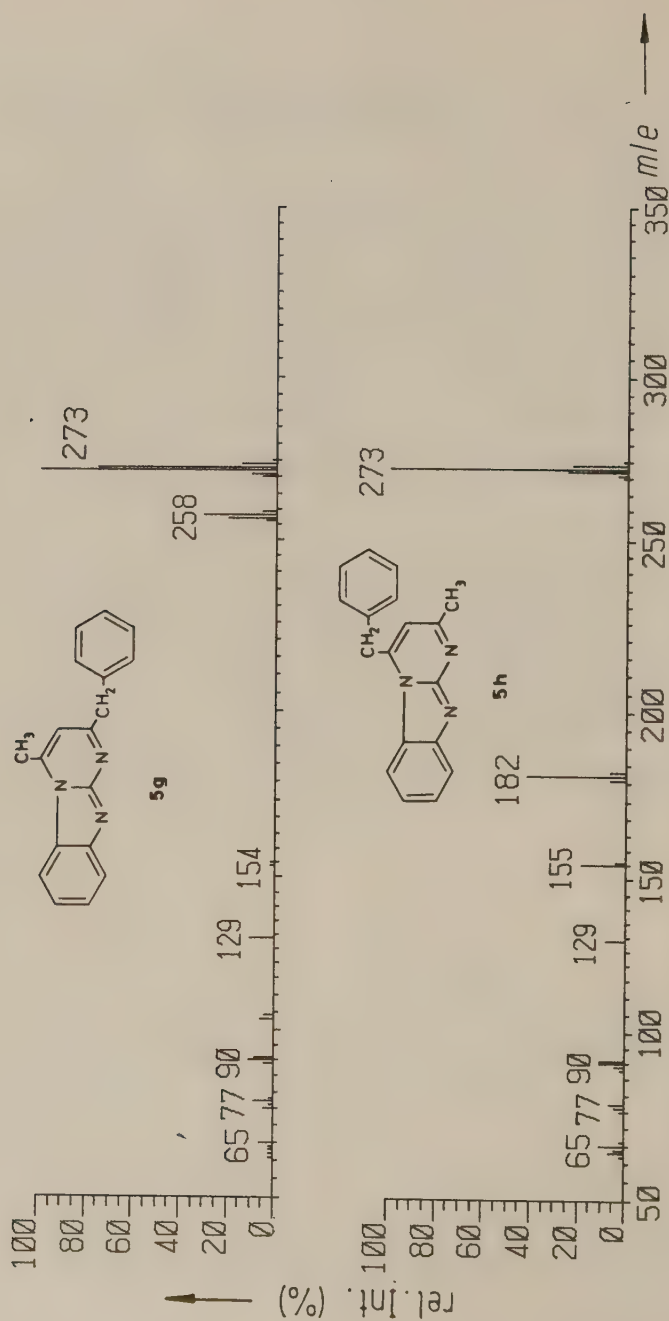


Abb. 5: Massenspektrometrischer Vergleich von 2-Benzyl-4-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**5g**) mit 4-Benzyl-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**5h**)

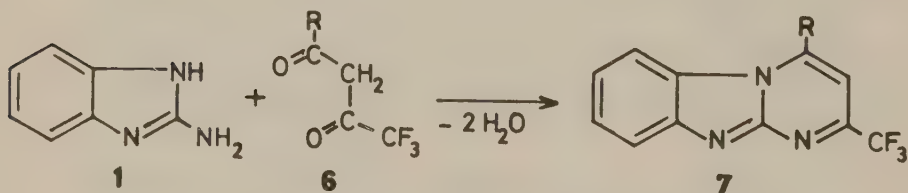
2.2 Umsetzung mit fluorhaltigen β -Diketonen

Im Rahmen unserer Untersuchungen an Amidinstrukturen^{26,45)} haben tricyclische Verbindungen entwickelt werden können, wie die als Antiarrhythmika konzipierten 2,4-Dialkylpyrimido[1,2-a]-benzimidazole⁴³⁾. In den vorliegenden Untersuchungen ist nun der Anwendungsbereich der zu diesen Verbindungen führenden Kondensation von 2-Aminobenzimidazol (1) mit β -Diketonen (6) durch Einbeziehung des Fluoratoms näher erforscht worden.

2.2.1 Reaktionen mit aliphatisch substituierten β -Diketonen

Es zeigte sich hierbei, daß das geplante Synthesevorhaben durch Kondensation von 1 mit 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion (6a), 1,1,1-Trifluor-2,4-hexandion (6b), 1,1,1-Trifluor-5-methyl-2,4-hexandion (6c), 1,1,1-Trifluor-5,5-dimethyl-2,4-hexandion (6d), 1,1,1-Trifluor-6-methyl-2,4-heptandion (6e) und 1,1,1,5,5,5-Hexafluor-2,4-pentandion (6f) realisiert werden kann. Nach jeweils 5-7stdg. Erhitzen der Reaktionspartner in Xylol bei gleichzeitiger kontinuierlicher Entfernung des gebildeten Reaktionswassers werden die 2-Trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazole 7a - f erhalten. Eine Erklärung für die Leichtigkeit, mit der die Kondensation eintritt, findet sich in den elektronegativen Eigenschaften der CF_3 -Gruppe. Mit der gleichen Begründung läßt sich auch die Bildung jeweils nur eines Endproduktes trotz Einsatzes unsymmetrisch substituierter

β -Diketone erklären. Dieses Ergebnis, das im Gegensatz zu den Reaktionen von 1 mit nicht fluorhaltigen unsymmetrischen β -Diketonen^{43,44)} steht, wird durch chromatographische Untersuchungen sowie ^1H -NMR-Spektroskopie erhärtet.



6,7	R
a	CH_3
b	C_2H_5
c	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
d	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
e	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$
f	CF_3

2.2.2 Struktursicherung durch spektroskopische Messungen

2.2.2.1 ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen

Zur Festlegung der Substituenten in 2- und 4-Stellung von **7a** - **f** wurden neben den spektroskopischen Meßergebnissen insbesondere Vergleiche zwischen diesen und den an unsymmetrisch 2,4-substituierten nicht fluorhaltigen Pyrimido[1,2-a]benzimidazolen (**5a** - **5h**) gefundenen Daten herangezogen.

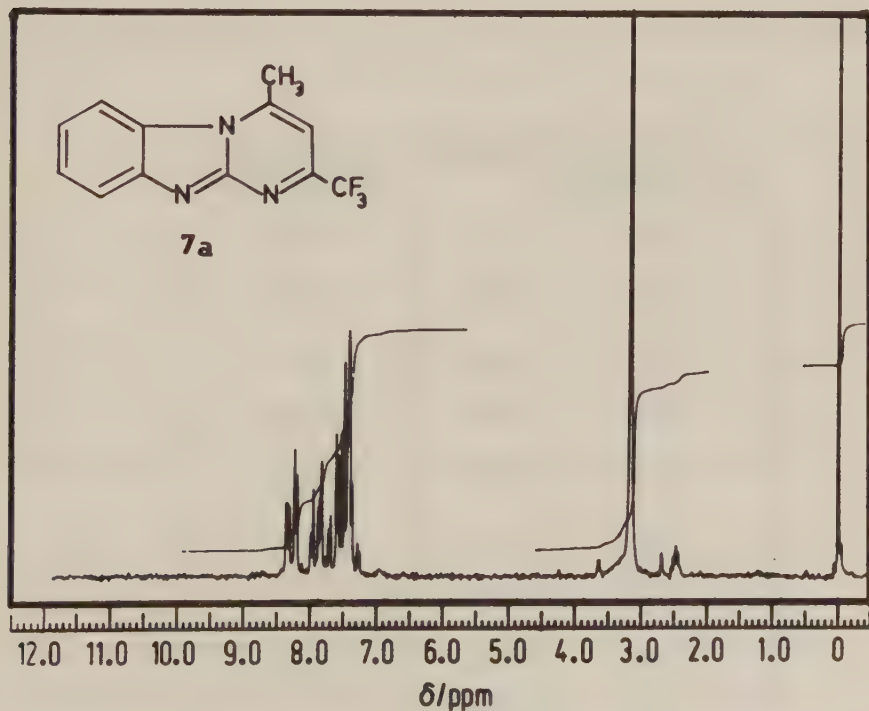


Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum von 4-Methyl-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**7a**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Die besonders auffällige Verschiebung des Signals des Protons an C-3 von **7a** zu tieferem Feld, die eine Überlappung mit dem durch die Ringprotonen hervorgerufenen Multipllett zur Folge hat, läßt sich aus der verminderten Abschirmung durch die CF₃-Gruppe erklären. Um in **7a** die Haftstelle der CH₃-Gruppe festzustellen, wurden die Werte für die CH₃-Signale der Verbindungen **5a** - **5h** und **7a** zusammengestellt (Tab. 2) und miteinander verglichen.

Tab. 2: Korrelation der ¹H-NMR-Daten mit der Haftstelle der CH₃-Gruppe im Strukturtyp **5** bzw. **7**

Bezeichnung der Substanz	δ (ppm)	Stellung des Substituenten
5a	3.02	4-CH ₃
5b	2.67	2-CH ₃
5c	3.04	4-CH ₃
5d	2.60	2-CH ₃
5e	3.21	4-CH ₃
5f	2.65	2-CH ₃
5g	2.91	4-CH ₃
5h	2.56	2-CH ₃
7a	3.15	

Aus diesem Vergleich wird ersichtlich, daß das Signal der Methylgruppe (Singulett) bei tieferem Feld zur Resonanz kommt, sofern eine C-4-Substitution vorliegt. Das Signal der Methylgruppe von **7a** wird bei 3.15 ppm registriert, was den Schluß zuläßt, daß **7a** als 4-Methyl-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]-benzimidazol anzusprechen ist. Betrachtet man den Einfluß der CF₃-Gruppe auf die chemische Verschiebung der Methylgruppierung von **7a** im Vergleich zu **5a**, so ergibt sich ein relativ geringer Wert von 0.13 ppm. Ähnliche Unterschiede, die im Bereich von 0.1 bis 0.3 ppm lagen, lassen sich aus anderen Arbeiten über Pyrimidinsysteme ableiten.

2.2.2.2 ¹³C-NMR-spektroskopische Untersuchungen

Zur weiteren Untermauerung der Struktur wurden vergleichende ¹³C-Kernresonanzmessungen an den Verbindungen **7a**, 2,4-Dimethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**3a**)⁴³⁾ und 2-Methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**5i**)³¹⁾ herangezogen. Bei der Auswertung der ¹³C-NMR-Spektren dienten als Vergleichszahlen die ppm-Werte von Benzimidazol⁴⁶⁾ und Imidazo[1,2-a]pyrimidin⁴⁷⁾ (s. Abb. 7).

Nach der Bestimmung der Anzahl der C-Atome durch die breitbandentkoppelten Spektren von **3a** und **5i** ließen sich mit Hilfe der Referenzsubstanzen unter Berücksichtigung der chemischen Verschiebung durch die Substituenten⁴⁸⁾ aus den off-resonance-entkoppelten Spektren anhand der C-H-Kopplungen die für die Struk-

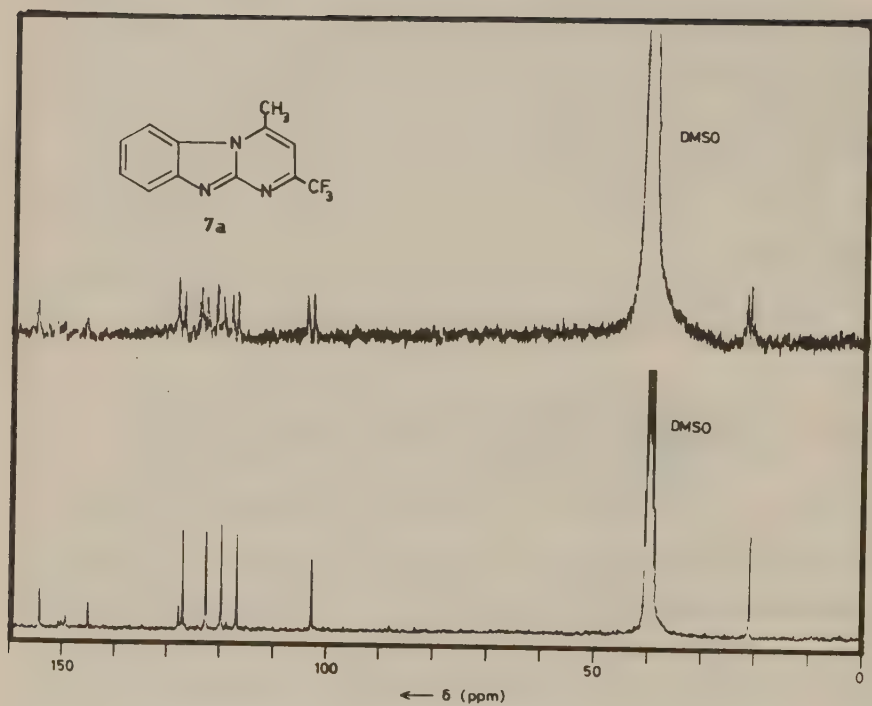


Abb. 7: ^{13}C -NMR-Spektrum von 4-Methyl-2-trifluormethyl-pyrimido[1,2-a]benzimidazol (**7a**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$
 oben : off-resonance-entkoppelt
 unten: breitband-entkoppelt

turzuordnung von **7a** relevanten C-Atome (C-2, C-4) sowie deren Substituenten ermitteln. Zieht man die gefundenen Ergebnisse zur Auswertung der breitband- und off-resonance-entkoppelten Spektren von **7a** heran, so erhält man mehrere Faktoren, aufgrund derer der Verbindung **7a** die Struktur des 4-Methyl-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazols zuzuordnen ist (s. Abb. 8).

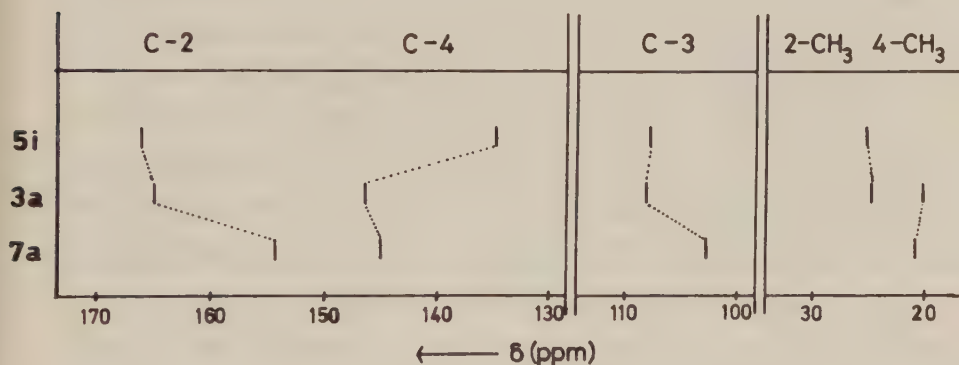


Abb. 8: Veränderungen relevanter ^{13}C -Resonanzlinien von 2-Methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**5i**), 2,4-Dimethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**3a**) und 4-Methyl-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**7a**)

Die Methylgruppen der drei Substanzen erscheinen in den off-resonance-entkoppelten Spektren jeweils als Quartett. **7a** weist eine solche Signalgruppierung bei 20.8 ppm auf, die durch den Vergleich mit **3a** und **5i** als 4-CH₃ interpretiert werden muß. Das C-3-Atom, im off-resonance-entkoppelten Spektrum als Du-

blett wiedergegeben, zeigt für **3a** und **5i** 107.8 bzw. 107.6 ppm, während es bei **7a** durch den Einfluß der CF₃-Gruppe eine Verschiebung auf 102.7 ppm erfährt. Das Dublett von **5i** bei 134.6 ppm ist dem C-4 zuzuordnen, erscheint bei **3a** und **7a** jedoch als Singulett bei 146.7 und 145.0 ppm, bedingt durch den Methylsubstituenten. Deutliche Unterschiede in der Einflußnahme auf die chemische Verschiebung zeigen sich beim C-2 der untersuchten Verbindungen. Das unter dem Einfluß der Methylgruppe bedingte Auftreten des Singuletts von **3a** bei 164.8 ppm und von **5i** bei 166.1 ppm bedeutet hinsichtlich der Referenzsubstanz eine Verschiebung um etwa 15 ppm. Demgegenüber liegt das entsprechende Signal von **7a** nur um etwa 4 ppm verschoben bei 154.3 ppm. Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen somit den unterschiedlichen Einfluß der Substituenten auf das C-2-Atom und stützen die Struktur von **7a** als 4-Methyl-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol.

2.2.3 Biochemische Wirkung der 2-Trifluormethylpyrimido[1,2-a]-benzimidazole

Bei der Prüfung auf biochemische Eigenschaften zeigte sich, daß der Strukturtyp **7** herbizide Wirkungen zu entfalten vermag. Insbesondere verhält sich **7a** gegen Monokotyledonen im Voraufschlußverfahren, gegen Dikotyledonen im Nachaufschlußverfahren, herbizid. Dieses Ergebnis steht in auffallender Parallele zur herbiziden Wirksamkeit verschiedener anderer poly-

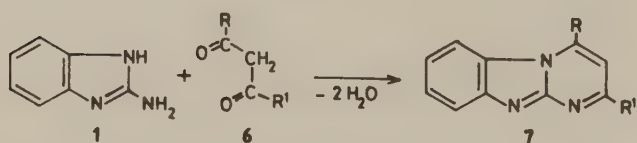
cyclischer Systeme, wie der 2,4-Dioxochinazoline^{49,50}), Phenazine^{51,52}) oder Benzo-2,1,3-thiadiazin-4-one^{53,54}).

2.2.4 Kondensationen mit aromatisch und heterocyclisch substituierten β -Diketonen

Auf der Suche nach neuen tumorhemmenden Wirkstoffen ist eine Reihe von bicyclisch-heterocyclischen Systemen als Antimetabolite in Betracht gezogen worden^{55,56}). Darüber hinaus hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, daß insbesondere tricyclische Systeme als Intercalantien⁵⁷) tumorhemmend wirken können^{58,59,60}). Aus diesen Befunden erwuchs die Konzeption, unsere Untersuchungen an Amidinstrukturen^{15,26,61}) um die Synthese tricyclisch-heterocyclischer Systeme zu erweitern.

Erste Realisierung hat das geplante Synthesevorhaben in der Kondensation von 2-Aminobenzimidazol (**1**) mit den aromatisch carbocyclisch substituierten β -Diketonen 4,4,4-Trifluor-1-phenyl-1,3-butandion (**6g**) und 4,4,4-Trifluor-1-(2'-naphthyl)-1,3-butandion (**6h**) gefunden. Die besondere Motivierung für die Einbeziehung von 4-(3'-Pyridyl)-1,1,1-trifluor-2,4-butandion (**6i**) in die vorliegenden Untersuchungen liegt in dem häufigen Auftreten stickstoffhaltiger Sechsringsysteme in Tumorhemmern^{62,33}). Überdies gab die Funktion bestimmter fünfgliedriger Heterocyclen als Partialstruktur in verschiedenen Antineoplastika, wie in Imidazol-, pyrazol- und Triazolderivaten der Triazen-

reihe⁶³⁾ oder dem Interphasehemmstoff Teniposid⁶⁴⁾, Veranlassung zur Umsetzung von **1** mit 4,4,4-Trifluor-1-(2'-furyl)-1,3-butandion (**6j**), 1-(2'-Thienyl)-4,4,4-trifluor-1,3-butandion (**6k**) und 4,4,5,5,6,6,6-Heptafluor-1-(2'-thienyl)-1,3-hexandion (**6l**).



6,7	R	R'
g		CF ₃
h		CF ₃
i		CF ₃
i		CF ₃
k		CF ₃
l		C ₃ F ₇

Die erwarteten 2-Perfluoralkylpyrimido[1,2-a]benzimidazole **7g-7l** wurden nach jeweils 4-7stdg. Erhitzen der Reaktionspartner in Xylol bei gleichzeitiger azeotroper Destillation des gebildeten Reaktionswassers erhalten. Die Festlegung der Substituenten in 2- und 4-Stellung von **7g-7l** erfolgte aufgrund der spektroskopischen Meßergebnisse und insbesondere durch Vergleiche zwischen diesen und den an unsymmetrisch 2,4-substituierten nicht fluorhaltigen Pyrimido[1,2-a]benzimidazolen gefundenen Daten (s. 2.2.2).

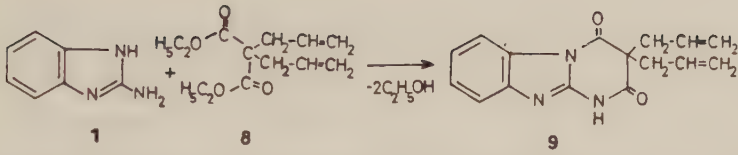
3 CYCLISIERUNG ZU 3,3-DI- BZW . 3-MONOSUBSTITUIERTEN PYRIMI- DO [1,2-a] BENZIMIDAZOLEN

3.1 Umsetzung mit disubstituierten Malonsäureestern

Eine beträchtliche Zahl zentral dämpfender Verbindungen weist als gemeinsames Strukturelement die Carbonamidgruppierung in offenkettiger oder cyclischer Form auf. Unsere jüngsten Untersuchungen über antibakteriell⁴⁴⁾ und herbizid⁶⁵⁾ wirksame Pyrimido[1,2-a]benzimidazole legten nun die Konzeption nahe, in die Entwicklung dieser Strukturklasse die Carbonamidgruppierung einzubeziehen. Im Hinblick auf das häufige Auftreten ungesättigter Partialstrukturen in Narkotika, wie Methohexital⁶⁶⁾ und Divinylether⁶⁷⁾, sind entsprechende Gruppierungen in den vorliegenden Strukturtyp inkorporiert worden.

3.1.1 Reaktion mit Diallylmalonsäurediethylester

Zur Verwirklichung dieser Zielvorstellung ist die Kondensation von 2-Aminobenzimidazol (1) mit mittelständig substituierten Malonsäureestern herangezogen worden. Als erstes Ergebnis ist aus diesen Untersuchungen das durch Umsetzung von 1 mit Diallylmalonsäurediethylester (8) gebildete 3,3-Diallylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dion (9) hervorgegangen.



3.1.2 Spektroskopische Messungen

3.1.2.1 Auswertung des IR-Spektrums

Struktur **9** wird durch die spektroskopischen Daten gestützt. So weist das IR-Spektrum von **9** im Bereich zwischen 3420 und 3050 cm^{-1} die Absorptionsbanden der Amid-NH-Valenzschwingungen auf.

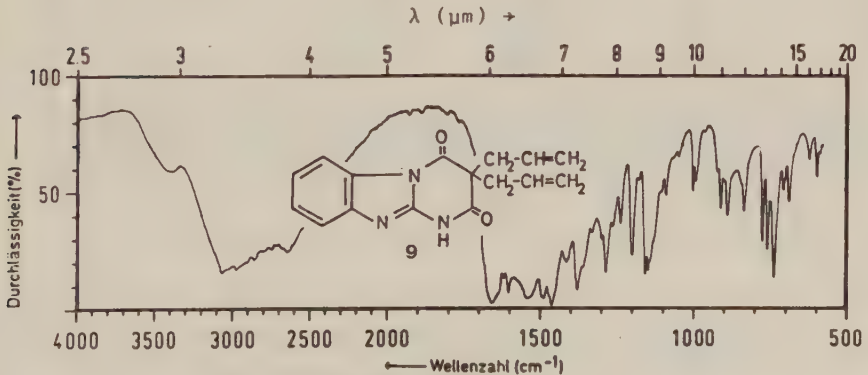


Abb. 9: IR-Spektrum von 3,3-Diallylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dion (**9**) in KBr

Die durch die C=O-Gruppierung hervorgerufenen Carbonylbanden finden sich bei 1730 und 1690 cm^{-1} . Dieser relativ hohe Wert für die Carbonylabsorption entspricht denjenigen analoger Partialstrukturen⁶⁸⁾. Das Fehlen der Amidbande II um 1550 cm^{-1} ist ebenso charakteristisch wie die im längerwelligen Bereich um 1450 cm^{-1} erscheinenden NH-Deformationsschwingungen und die CN-Valenzschwingungen bei 1380 cm^{-1} .

3.1.2.2 NMR-spektroskopische Untersuchung

Im ^1H -NMR-Spektrum von **9** fällt zunächst ein durch die beiden Methylengruppen der Allylreste hervorgerufenen Dublett bei 2.76 ppm auf. Die Protonen der Methingruppe manifestieren sich als Multiplett bei 5.68 ppm, während für die endständigen Methylenprotonen ein mittlerer Wert von 5.06 ppm gefunden wird. Das Verhältnis der Integrale beträgt von tiefem nach hohem Feld 2 : 4 : 4. Ein weiteres Multiplett zwischen 7.17 und 7.64 ppm, dessen Integral 3 Protonen entspricht, ist den Ringprotonen zuzuordnen. Das vierte Proton des Ringsystems absorbiert als Multiplett von 7.91 bis 8.15 ppm. Die Tieffeldverschiebung eines Protons erklärt sich aus der verminderten Abschirmung, hervorgerufen durch die Carbonylfunktion des C-4^{69,70)} auf das Proton an C-6. Werden die zentrierten Werte der Multipletts der aromatischen Protonen ermittelt, so zeigt sich für das H an C-6 eine Verschiebung um 0.63 ppm zu tieferem Feld. Andererseits wird dadurch ebenso die Sauer-

stofffunktion an C-4 bestätigt. Das N-1-Proton absorbiert als breites Singulett bei 12,56 ppm und ist mit D₂O austauschbar.

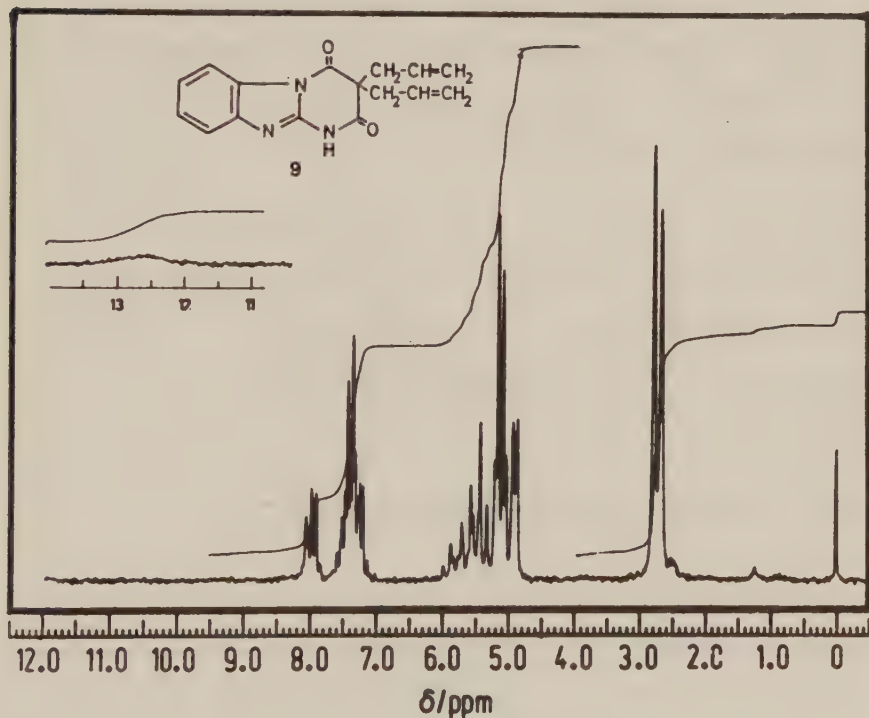


Abb. 10: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3-Diallylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dion (**9**) in [D₆]DMSO

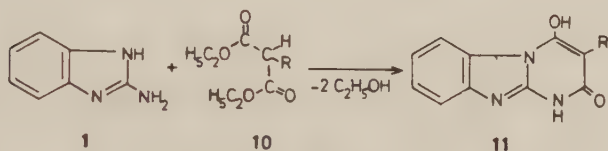
3.2 Umsetzung mit monosubstituierten Malonsäureestern

In Fortsetzung unserer Untersuchungen über die Kondensation an Amidinstrukturen²⁶⁾ haben in jüngster Zeit antivirale⁷¹⁾, antimykotische⁷²⁾ und insektizide⁷³⁾ Wirkstoffe entwickelt werden können. Insbesondere sind bei Einsatz des als Amidin fungierenden 2-Aminobenzimidazols (**1**) narkotische Wirkstoffe hervorgegangen⁷⁴⁾. Da sich aus Vorversuchen Anzeichen dafür ergaben, daß in dem resultierenden System der Sauerstofffunktionen tragenden Pyrimido[1,2-a]benzimidazole der 3-Substituent von maßgebendem Einfluß auf die narkotische Wirksamkeit ist, wurden nunmehr die bisherigen Untersuchungen durch Einbeziehung geeigneter Substituenten erweitert.

3.2.1 Reaktionen mit Monoalkylmalonsäureestern

Bei der Durchführung der nach dem Prinzip der Kondensation von **1** mit Malonsäureestern (**10**) gestalteten Synthese erwies es sich als notwendig, zur Erzielung optimaler Reaktionsbedingungen verschiedene Verfahrenstechniken zu verwenden. So vollzieht sich die Kondensation von **1** mit Methyl- (**10a**), (n-Propyl)- (**10b**), Allyl- (**10d**) und (n-Butyl)malonsäurediethylester (**10e**), ferner mit dem unsubstituierten Malonsäuredimethylester (**10g**), am glattesten durch Erhitzen in ethanolischer Natriumethylatlösung. Andererseits läßt sich **1** mit Isopropylmalonsäurediethylester (**10c**) optimal durch Erhitzen in 1,3,5-Trichlorben-

zol, mit (n-Pentyl)malonsäurediethylester (**10f**) ohne jegliches Lösungsmittel, kondensieren.

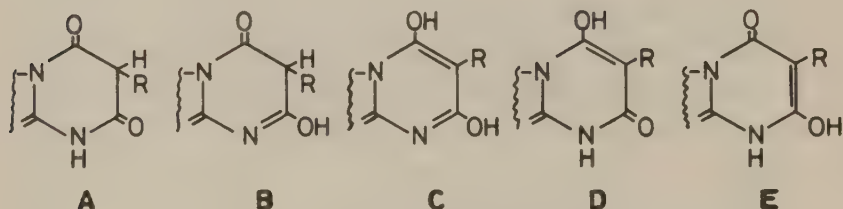


10,11	R
a	CH ₃
b	C ₃ H ₇
c	CH(CH ₃) ₂
d	CH ₂ -CH=CH ₂
e	C ₄ H ₉
f	C ₅ H ₁₁
g	H

3.2.2 Struktursicherung durch spektroskopische Messungen

Im Gegensatz zu den Kondensationen mit disubstituierten Malonsäureestern bedürfen die aus den Umsetzungen mit monosubstituierten Malonestern hervorgegangenen Endprodukten **11** wegen eines zusätzlichen aciden Protons einer besonderen Strukturfestlegung. Diese Problemstellung schrumpft unter Berücksichtigung

einschlägiger Kriterien⁷⁵⁾ auf die Unterscheidung der 5 Strukturformen **A** - **E** zusammen.



Eine Klärung der Strukturverhältnisse wurde anhand von **11d** auf der Basis der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie in DMSO herbeizuführen versucht.

3.2.2.1 ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen

Das ^1H -NMR-Spektrum von **11d** zeigt ein Dublett bei $\delta = 3.18$ ppm, hervorgerufen durch die Methylengruppe des Allylrestes, während die endständige Methylengruppe als Triplet bei $\delta = 5.01$ ppm und die Methingruppe bei $\delta = 5.87$ ppm als Multiplet erscheint. In dem Bereich von 7.13 bis 7.52 ppm findet sich ein Multiplet, dessen Integral 3 Protonen entspricht. Ein weiteres, um etwa 0.8 ppm verschobenes Multiplet zwischen 8.32 und 8.53 ppm entspricht den 4 Protonen des Benzolringes, von denen dasjenige am C-6 wegen eines Entschirmungseffektes ins tiefere

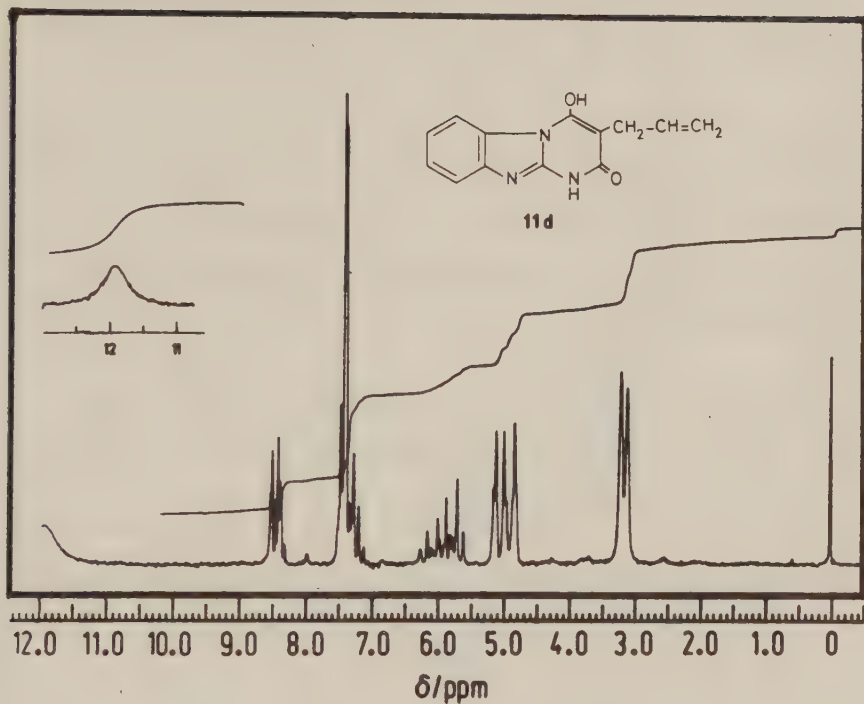


Abb. 11: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3-Allyl-4-hydroxypyr-
imido[1,2-a]benzimidazol-2-on (**11d**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Feld verschoben ist^{76,77}). Diese Tieffeldverschiebung, die vom Substituenten am C-4 abhängig ist, läßt sich zwar zur Unterscheidung einer 2-Oxo- von einer 4-Oxo-Struktur heranziehen, nicht jedoch zur Charakterisierung einer 4-Oxo- bzw. 4-Hydroxy-Struktur⁷⁰). Weiterhin zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **11d** ein breites Singulett um $\delta = 11.9$ ppm, das mit D_2O austauschbar

ist und dessen Integral 2 Protonen entspricht. Dieses Signal muß somit der NH- bzw. OH-Gruppierung zugeordnet werden.

Als Ergebnis der Interpretation des ^1H -NMR-Spektrums von **11d** konnten bereits die tautomeren Formen **A** und **B** ausgeschlossen werden, begründet durch das Fehlen eines Signals für das Proton am C-3, das bei vergleichbaren Verbindungen zwischen 5 und 6 ppm erscheint³¹⁾.

Zur Beweisführung für das Vorhandensein des Protons an N-1 wurde **11d** mit Natriumhydrid und Methyljodid umgesetzt, um die entsprechende N-Methylverbindung **11h** zu erhalten.

Das in DMSO aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum von **11h** zeigt neben den Signalen des Allylsubstituenten [3.13 (d; 2H, 3- $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 5.02 (t; 2H, 3- $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 5.8 (m; 1H, 3- $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$)] ein Singulett bei $\delta = 3.70$ ppm, dessen Integral 3 Protonen entspricht und somit der Methylgruppierung zuzuordnen ist. Auffallend ist auch ein breites Signal bei $\delta = 11.27$ ppm, dessen auslösendes Proton austauschbar mit D_2O ist, und das ein Integral aufweist, dem im Gegensatz zu **11d** nur die Größenordnung eines Protons zukommt. Hierdurch wird die N-Methylierung in **11h** bestätigt und damit **C** als mögliche Struktur der Verbindungen **11a - g** ausgeschlossen (s. Abb. 12).

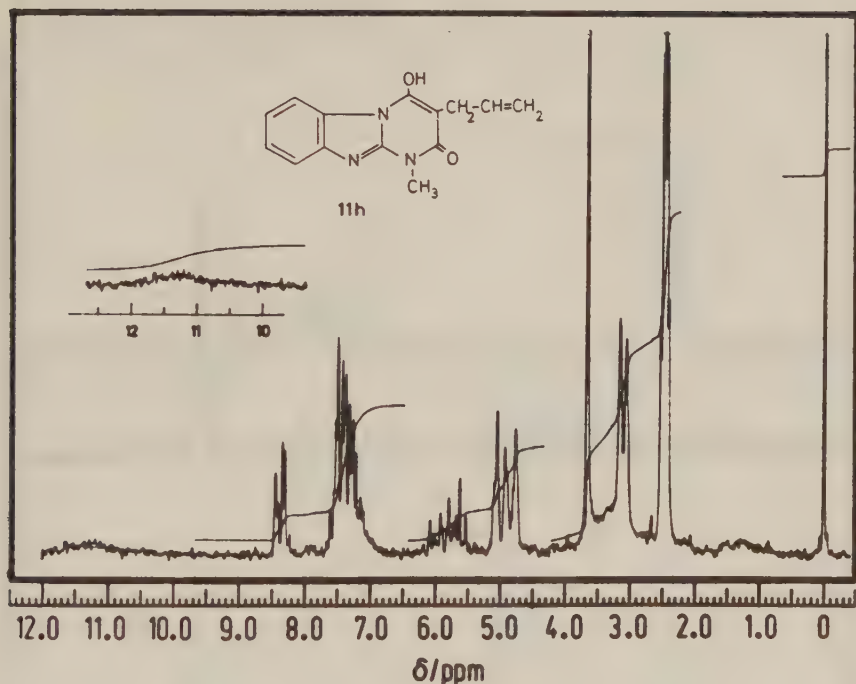


Abb. 12: ¹H-NMR-Spektrum von 3-Allyl-4-hydroxy-1-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (**11h**) in [D₆]DMSO

3.2.2.2 Vergleichende ¹³C-NMR-Untersuchungen

Endgültiger Aufschluß über die Stellung der OH-Gruppe im Molekül von **11d** konnte nun durch ¹³C-NMR-Spektroskopie erbracht werden. Die Interpretation des in DMSO aufgenommenen Spektrums von **11d** ließ jedoch keine genaue Bestimmung der beiden rele-

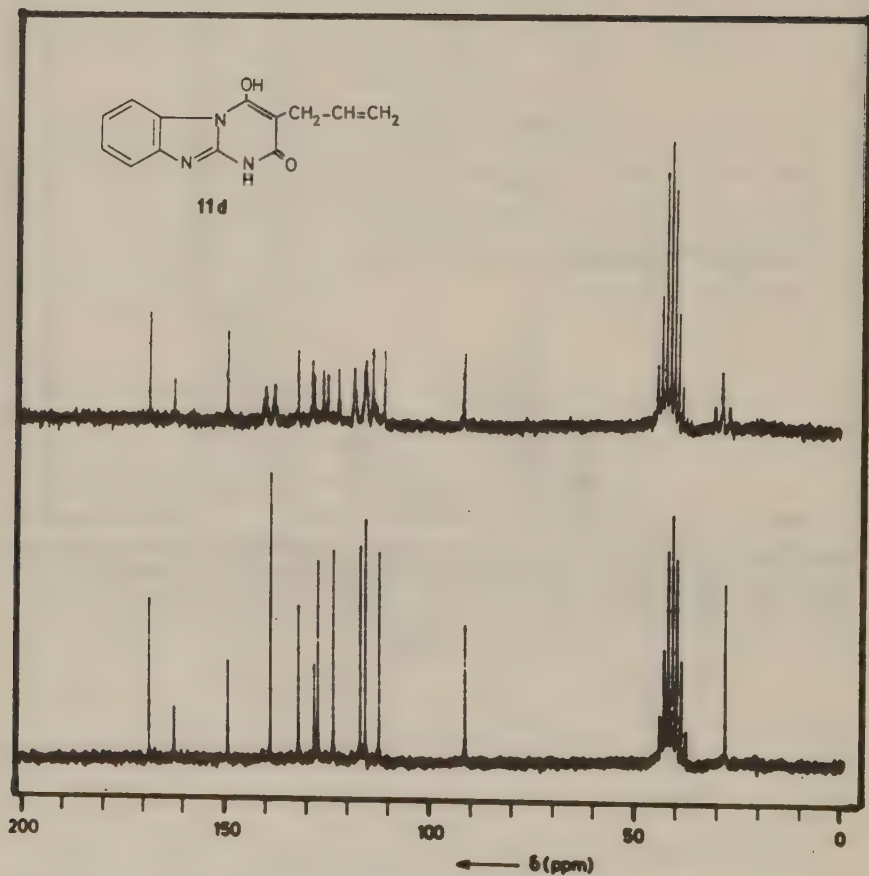


Abb. 13: ^{13}C -NMR-Spektrum von 3-Allyl-4-hydroxypyr-
imido[1,2-a]benzimidazol-2on (**11d**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$
oben : off-resonance-entkoppelt
unten: breitband-entkoppelt

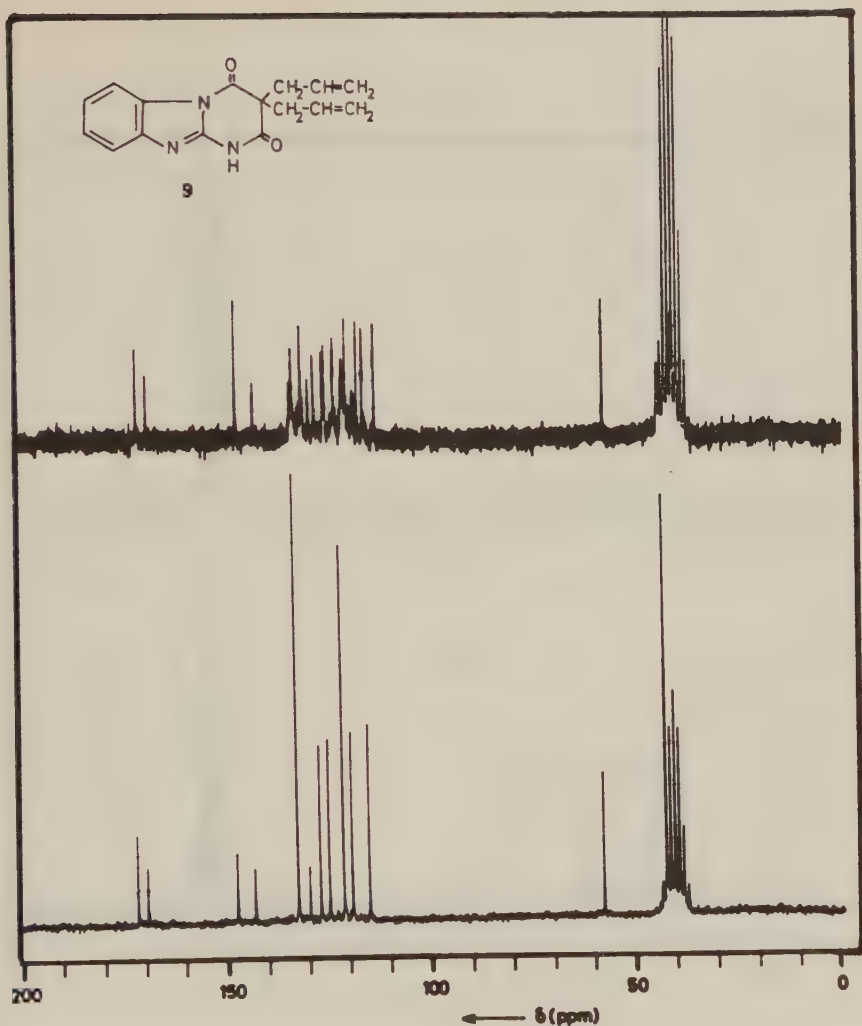


Abb. 14: ^{13}C -NMR-Spektrum von 3,3-Diallylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dion (**9**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$
 oben : off-resonance-entkoppelt
 unten: breitband-entkoppelt

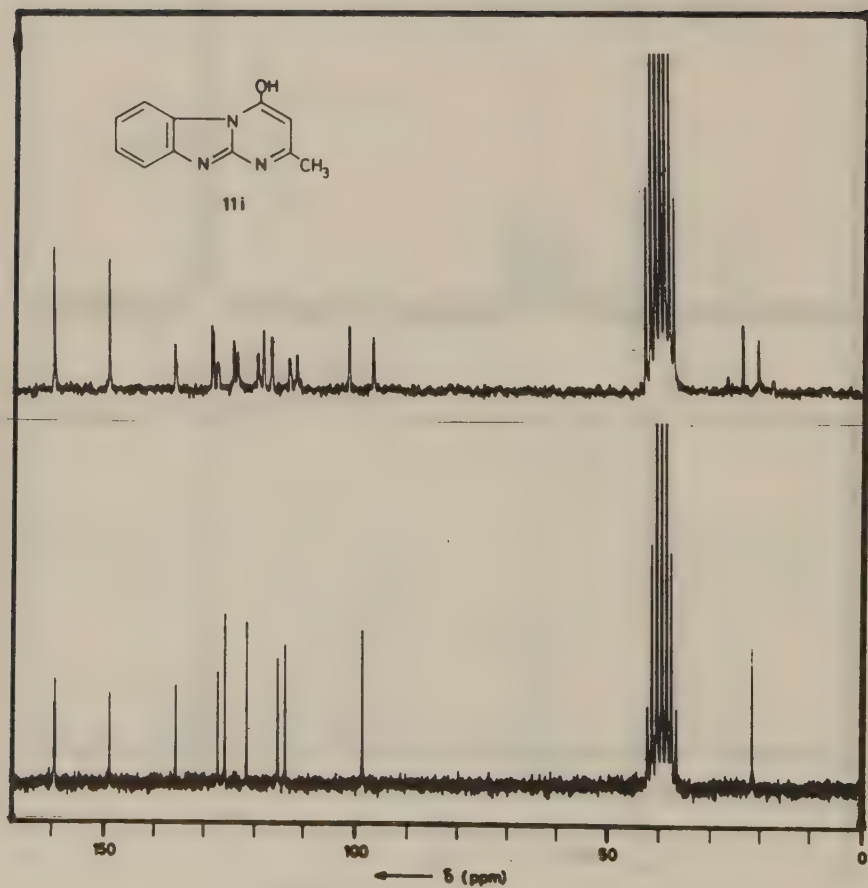


Abb. 15: ^{13}C -NMR-Spektrum von 4-Hydroxy-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (11i) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$
 oben : off-resonance-entkoppelt
 unten: breitband-entkoppelt

vanten C-Atome C-2 und C-4 zu. Zwei im off-resonance-entkoppelten Spektrum als Singulett auftretende Signale bei 167.98 und 161.85 ppm werden jedoch von diesen Kohlenstoffatomen erzeugt. Zu Vergleichszwecken wurde daher das ^{13}C -NMR-Spektrum vom 3,3-Diallylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dion (**9**) herangezogen, aus dem sich für die beiden mit Sauerstoff verknüpften C-Atome die Werte von 171.82 und 169.42 ppm ergaben. Als weiterer Anhaltspunkt wurde ein ^{13}C -NMR-Spektrum von dem aus Acetylessigsäureethylester und **1** synthetisierten 4-Hydroxy-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol³¹⁾ (**11i**) erstellt. Zwei dicht nebeneinanderliegende Singulets bei 159.15 und 158.95 ppm wurden für die Kohlenstoffatome C-4 und C-2 ermittelt.

Ein Vergleich der aus den ^{13}C -NMR-Spektren von **11d**, **9** und **11i** gewonnenen Werte für C-4 und C-2 (Tab. 3) führt zu dem Schluß, daß der Verbindungstyp **11** in DMSO in der tautomeren Struktur **D** vorliegt.

Tab. 3: Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten von 4-Hydroxy-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**11i**), 3,3-Diallylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dion (**9**) und 3-Allyl-4-hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (**11d**)

Bezeichnung der Substanz	11i	9	11d
C-4 / C-2 $\delta(\text{ppm})$	~ 159	~ 172 / 169	~ 168 / 161

In diese Schlußfolgerung fließt die durch Vergleich mit **11i** gestützte Zuordnung des Wertes 161.85 ppm von **11d** zu C-4 ein (Abb. 16). Unterstützt wird dieser Schluß durch die Werte des ^{13}C -NMR-Spektrums von **9**. Das im tieferen Feld liegende Singulett von **11d** läßt sich auf C-2 zurückführen, da es mit 168 ppm der C=O-Gruppierung von **9** entspricht. Durch Rückschluß konnten somit auch die mit Sauerstoff verbundenen C-Atome von **9** als C-2 = 169 ppm und C-4 = 172 ppm identifiziert werden. Für **11d** ergibt sich daraus in DMSO die Struktur eines 3-Allyl-4-hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-ons.

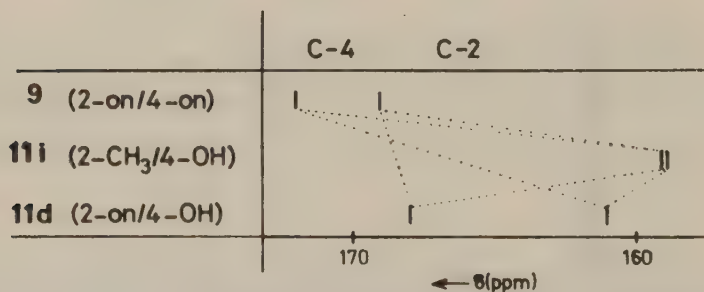


Abb. 16: Veränderung der ^{13}C -Resonanzlinien der Kohlenstoffatome C-4 und C-2 von 3,3-Diallylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dion (**9**), 4-Hydroxy-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**11i**) und 3-Allyl-4-hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (**11d**)

Der chemische Strukturbeweis des nach dem vorliegenden Verfahren dargestellten Strukturtyps **11** liegt in der Identität mit den korrespondierenden, nach anderer Methodik erhaltenen Substanzproben **11e**⁷⁸⁾ und **11g**⁷⁹⁾.

3.2.3 Biochemische Wirksamkeit

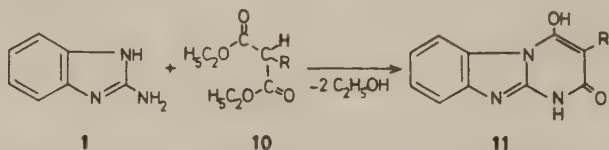
Bei der Prüfung auf Arzneimittelwirkungen erwies sich Strukturtyp **11** als narkotisch wirksam. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen erhöht sich die narkotische Wirkung mit zunehmender Kettenlänge des Substituenten in 3-Stellung. So läßt sich in der Dosierung 200 mg/kg bei oraler Applikation an der Maus eine Verlängerung der Hexobarbitalnarkose durch **11a** um 22 %, **11b** um 26 % und **11f** um 50 % erzielen. Nach intravenöser Applikation von **11b** in der Konzentration 3 mg/kg wird an der Katze innerhalb 5 Minuten eine Blutdruckerhöhung von 15 % hervorgerufen.

Im Test auf fungizide Wirksamkeit zeigte **11f** einen markanten Hemmeffekt gegen *Corticium solani* und *Venturia inaequalis*. Das antibakterielle Screening erbrachte das Ergebnis, daß **11f** Hemmwirkung gegen *Escherichia coli* und *Bacillus subtilis* zu entfalten vermag.

3.2.4 Reaktionen mit aromatisch-aliphatisch substituierten Malonsäureestern

Im Hinblick darauf, daß eine erhebliche Anzahl zentral dämpfender Wirkstoffe aromatische Partialstrukturen im Strukturverband enthält, wie Propanidid^{80,81)}, Clofluperol⁸²⁾ oder Tilidin⁸³⁾, sind entsprechende Strukturelemente in die vorliegenden Untersuchungen einbezogen worden.

Erste Realisierung hat diese Konzeption in der zu 3-Benzyl-4-hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (11j) führenden Kondensation von 1 mit Benzylmalonsäurediethylester (10j) gefunden. Zur Erzielung optimaler Ausbeuten erwies sich hierbei die Methodik des Erhitzens in ethanolischer Natriumethylatlö-



10,11	R
j	$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
k	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$

sung als geeignetste. Nach derselben Verfahrensweise läßt sich 4-Hydroxy-3-(2'-phenylethyl)pyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (**11k**) durch Kondensation von **1** mit (2'-Phenylethyl)malonsäurediethylester (**10k**) gewinnen.

3.2.5 Struktursicherung durch spektroskopische Messungen

3.2.5.1 ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen

Struktur **11** wird durch die spektroskopischen Daten gestützt. In den in DMSO aufgenommenen ^1H -NMR-Spektren der beiden Verbindungen **11j** und **11k** fällt je ein Singulett bei 3.75 ppm bzw. 2.74 ppm auf, hervorgerufen durch die CH_2 - bzw. C_2H_4 -Gruppierung der Substituenten an C-3. Im Bereich von 7.1 bis 7.5 ppm tritt je eine Multiplett-Gruppe auf, deren Integrale jeweils 8 Protonen entsprechen. Bei Aufschlüsselung derselben mit Hilfe der Computerausdrucke lassen sich je 2 Teilmultipletts mit einem Verhältnis ihrer Integrale von 5 : 3 bestimmen. Das Teilmultiplett mit einem Mittelwert von 7.2 ppm ist somit dem Phenylrest des Substituenten an C-3 zuzuordnen, während dasjenige mit einem Mittelwert von 7.4 ppm den Protonen an C-7, C-8 und C-9 des Grundkörpers entspricht. Das vierte Proton des Ringsystems absorbiert als Multiplett bei 8.4 ppm. Die positive Verschiebung dieses Protons um etwa 1 ppm steht in Übereinstimmung mit Beobachtungen an Pyrimidobenzimidazolen und ähnlichen Verbindungstypen^{31, 84}). Für das Vorliegen

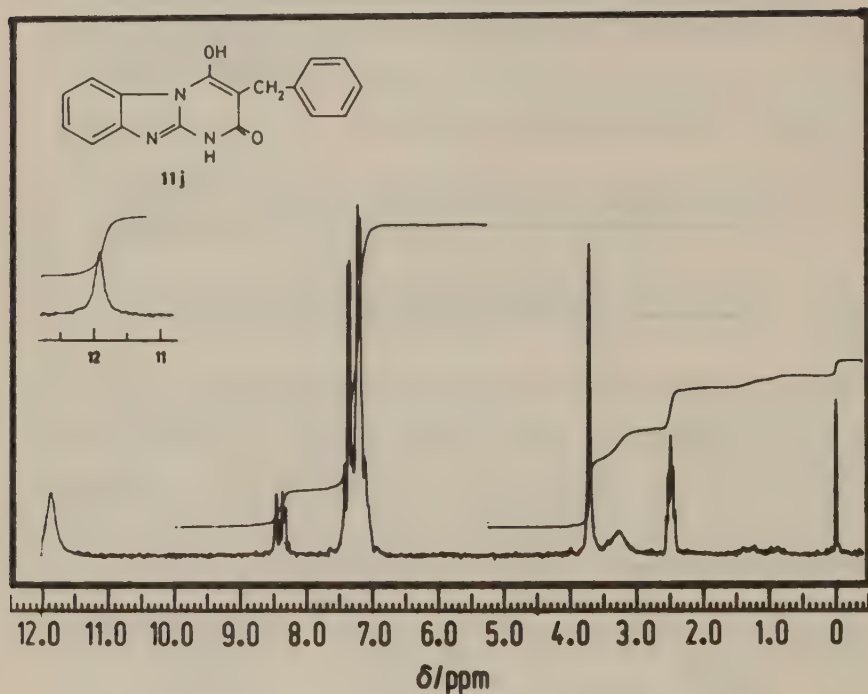


Abb. 17: ^1H -NMR-Spektrum von 3-Benzyl-4-hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (**11j**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

des Strukturtyps **11** spricht weiterhin das Fehlen eines Protons an C-3, so daß eine der beiden Sauerstofffunktionen als Hydroxygruppe vorhanden sein muß. Die genaue Zuordnung ist anhand des 3-Allyl-4-hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-ons (**11d**) möglich⁸⁵). Ein breites mit D_2O austauschbares Singulett um 11.9 ppm, dessen Integral 2 Protonen entspricht, wird vom Proton

an N-1 und der 4-OH-Gruppe hervorgerufen.

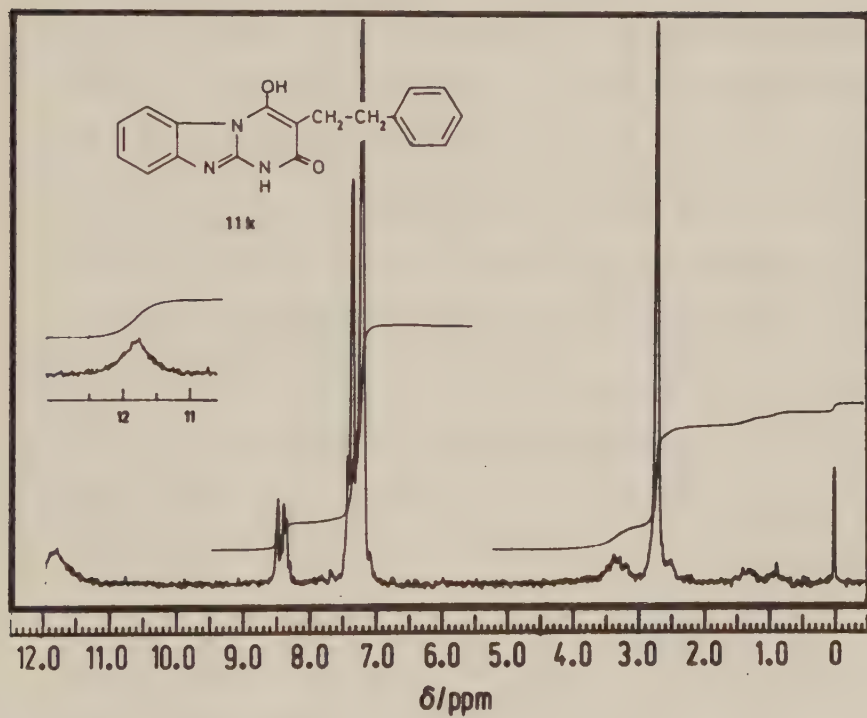
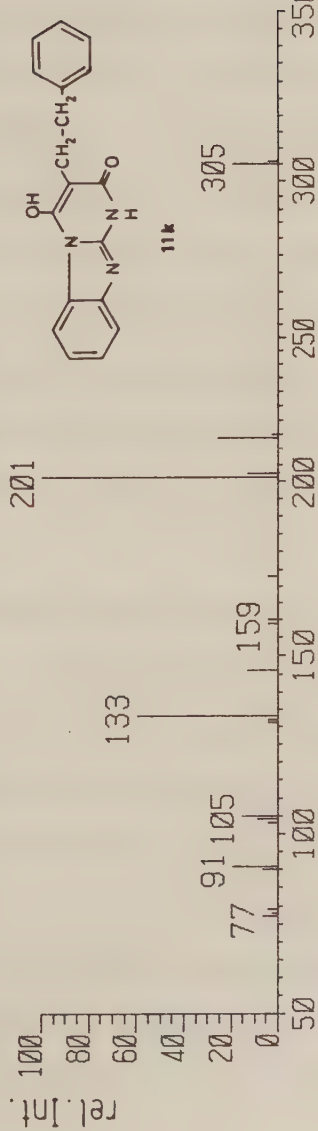
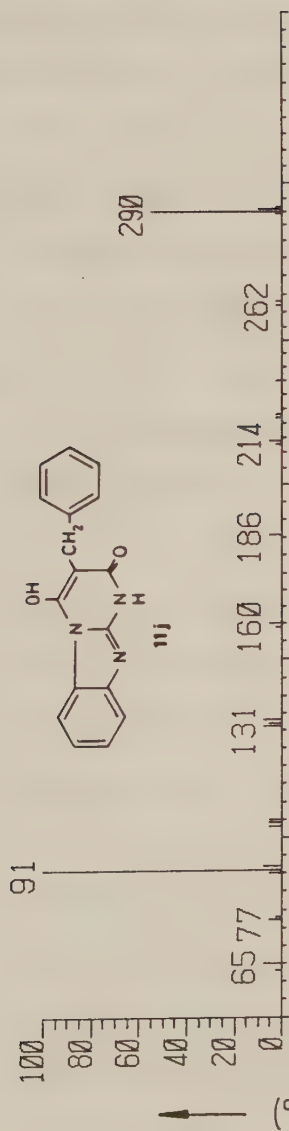


Abb. 18: ^1H -NMR-Spektrum von 4-Hydroxy-3-(2'-phenylethyl)pyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (**11k**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

3.2.5.2 Massenspektrometrischer Abbau

Der massenspektrometrische Abbau von **11j** und **11k** zeigt besonders Unterschiede hinsichtlich der Substituenten in 3-Stellung. Während es bei **11j** nach Eliminierung von CO zunächst zur Ringspaltung kommt, tritt bei m/e 172 eine Peakgruppe auf, die den Verlust des ursprünglichen Substituenten an C-3 markiert. Bei **11k** tritt durch den in Nachbarstellung zur C=O-gruppierung befindlichen Phenylethylsubstituenten McLafferty-Umlagerung ein⁸⁶⁾. Der dadurch erscheinende Basispeak m/e 201 ist durch die Abspaltung des Substituenten an C-3 gekennzeichnet. Der korrespondierende metastabile Peak wurde mit 132.46 berechnet und bei 133 gefunden. Weitere intensive Peakgruppen beinhalten den Verlust von CO (m/e 173) und die Eliminierung von CN (m/e 146).

Im Mittelpunkt der chemischen Beweisführung für Struktur **11** steht die Feststellung der Identität des nach der vorstehend beschriebenen Verfahrensweise dargestellten 3-Benzyl-4-hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-ons (**11j**) mit einer nach anderer Methodik⁸⁷⁾ gewonnenen Substanzprobe **11j**.



Massenspektrum von 3-Benzyl-4-hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (11j) und

4-Hydroxy-3-(2'-phenylethyl)pyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (11k)

5 ZUSAMMENFASSUNG

Aufbauend auf das breitgefächerte Wirkungsspektrum von Benzimidazolderivaten, wurde in der vorliegenden Arbeit im Rahmen der Entwicklung neuer Arzneistoffe die Erweiterung dieser Grundstruktur zum tricyclischen System des Pyrimidobenzimidazols näher untersucht. Die Kondensation von 2-Aminobenzimidazol (1) mit unterschiedlich substituierten β -Dicarboxylverbindungen und die damit im Zusammenhang stehende Aufklärung von Strukturisomeren stellt den ersten Schwerpunkt dieser Arbeit dar. Die Ermittlung der Struktur fluorsubstituierter Pyrimidobenzimidazole sowie die Strukturaufklärung der Endprodukte der Kondensation von 1 mit Malonsäureestern sind weitere Kernpunkte dieser Untersuchungen.

Das Auftreten stickstoffhaltiger Heterocyclen als Teilstrukturen antiarrhythmischer Wirkstoffe, desgleichen tricyclischer Verbindungen zur Beeinflussung von Herzirregularitäten, stellt das Leitmotiv zur Entwicklung 2,4-symmetrisch substituierter Pyrimido[1,2-a]benzimidazole dar. Die Realisierung dieses Syntheseziels konnte durch Umsetzung von 2-Aminobenzimidazol (1) mit den β -Diketonen **2a** – **d** erreicht werden. Als besonders erfolgreich erwies es sich hierbei, die Kondensation in Xylol unter gleichzeitiger azeotroper Destillation des eliminierten Wassers durchzuführen. Im Verlauf der Struktursicherung konnte anhand der ^1H -NMR-Spektren

eine von der Substitutionsstelle im Molekül abhängige unterschiedliche Resonanz der beiden gleichartigen Alkylsubstituenten bestätigt werden und die genaue Zuordnung vorgenommen werden.

Eine Ausweitung dieser Cyclisierungsreaktionen auf die unsymmetrisch substituierten β -Diketone (**4a - d**) unter Verlängerung der Reaktionszeit auf 8h führte zu den 4 Isomerenpaaren 2-Ethyl-4-methyl- (**5a**), 4-Ethyl-2-methyl- (**5b**), 2-Isobutyl-4-methyl- (**5c**), 4-Isobutyl-2-methyl- (**5d**), 4-Methyl-2-phenyl- (**5e**), 2-Methyl-4-phenyl- (**5f**), 2-Benzyl-4-methyl- (**5g**) und 4-Benzyl-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**5h**). Die Isolierung der einzelnen Isomeren gelang mit Hilfe der Säulenchromatographie.

Die Strukturbestimmung erfolgte hauptsächlich durch vergleichende ^1H -NMR-Spektroskopie. Dazu wurden bereits gewonnene Erkenntnisse der symmetrisch substituierten Pyrimidobenzimidazole sowie des 2-Methylpyrimidobenzimidazols und des unsubstituierten Pyrimidobenzimidazols herangezogen. Im wesentlichen beruht die Festlegung der Strukturen von **5a - h** auf der unterschiedlichen Resonanz der Methylgruppe, wobei eine Differenz von jeweils etwa 0.5 ppm zwischen den entsprechenden 2- bzw. 4-Methyl-Verbindungen registriert werden konnte.

In einem weiteren Teil der Untersuchungen wurde die Einbezie-

hung von Fluor in den Strukturverband angestrebt. Die Verwirklichung dieses Synthesevorhabens ließ sich ebenfalls durch azeotrope Destillation der fluorhaltigen β -Diketone **6a** – **f** mit **1** in Xylol erreichen, wobei die entsprechend substituierten 2-Trifluormethylpyrimidobenzimidazole **7a** – **f** erhalten wurden.

In den besonderen Eigenschaften der CF_3 -Gruppierung ist die Begründung einerseits für die Leichtigkeit der Kondensation, andererseits für das Fehlen von entsprechenden 4-Trifluormethyl-Isomeren, zu finden. ^1H -NMR-spektroskopische Messungen, vor allem aber vergleichende Untersuchungen mit Hilfe der ^{13}C -Kernresonanzspektroskopie, ließen eine Festlegung des CF_3 -Substituenten am C-2 des Pyrimidobenzimidazolgerüsts zu.

Bei der Prüfung auf biochemische Eigenschaften stellte sich heraus, daß sich in der Strukturklasse der 4-aliphatisch substituierten 2-Trifluormethylpyrimidobenzimidazole (**7**) Vertreter mit herbizider Wirkung finden.

Unter dem Aspekt tumorhemmender Wirkung wurde die vorangegangene Kondensationsmethode auf die aromatisch carbocyclischen und heterocyclischen Trifluormethyl- β -diketone **6g** – **l** übertragen. Daraus gingen die korrespondierenden 2-Trifluormethylpyrimidobenzimidazole **7g** – **l** hervor.

Da eine Vielzahl zentral dämpfender Wirkstoffe die Carbonamidgruppierung als gemeinsames Strukturelement aufweist, lag es nahe, diese in das Pyrimidobenzimidazolgerüst zu inkorporieren. Durch die Kondensation von 2-Aminobenzimidazol (**1**) mit dem disubstituierten Malonester **8** in Natriumethylat wurde 3,3-Diallylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dion (**9**) erhalten.

Die Übertragung dieser Reaktion auf die aliphatisch monosubstituierten Malonester **10a - f** machte es notwendig, weitere Verfahrenstechniken einzusetzen. Zur Anwendung kamen die Kondensationsmethode in Natriumethylat, in 1,3,5-Trichlorbenzol sowie das Erhitzen ohne Lösungsmittel. Im Gegensatz zu den disubstituierten Malonestern waren hierbei jedoch mehrere tautomere Formen der Endprodukte möglich. Mit Hilfe der N-1-Methylverbindung (**11h**) von **11d** sowie durch ^1H -NMR-Messungen konnte die Anzahl der Tautomeren eingeschränkt werden. Endgültiger Aufschluß ergab sich anhand vergleichender ^{13}C -NMR-Untersuchungen der Verbindungen **9**, **11d** und 4-Hydroxy-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**11i**) in DMSO. Aus diesen Untersuchungen ließ sich für **11** die Struktur des 4-Hydroxypyrimidobenzimidazol-2-ons ableiten.

Diese Ergebnisse ließen sich auf die aus der Kondensation von **1** mit den aromatisch-aliphatisch substituierten Malonestern **10j** und **10k** hervorgegangenen 4-Hydroxypyrimidobenz-

imidazol-2-one **11j** und **11k** übertragen.

In der gesamten Strukturklasse ließen sich bei der Prüfung auf Arzneimittelwirkungen Vertreter mit fungiziden und antibakteriellen Eigenschaften feststellen. Darüber hinaus treten Verbindungen mit narkotischer Wirksamkeit (**11a**, **11b**, **11f**) auf. Letztere erhöht sich mit zunehmender Kettenlänge.

6 EXPERIMENTELLER TEIL

ALLGEMEINE ANGABEN

Schmelzpunkte (unkorr.)

Schmelzpunktapparatur nach Linström.

IR-Spektren

Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237, 297 und 421.

^1H -NMR-Spektren

Bruker-Gerät WP-60.

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS} -Skala angegeben. Die Multiplizität der Signale wird wie folgt angegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, mc = bei ... zentriertes Multipllett.

^{13}C -NMR-Spektren

Bruker-Gerät WH-270. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ -Skala angegeben und auf TMS bezogen.

Massenspektren

Varian Massenspektrometer CH-7, CH-7A und 711 MAT Bremen, Quellentemperatur 170 °C, Ionisierungsenergie 70 eV und in Klammern angegeben die Verdampfungstemperatur der Probe.

Dünnschicht- und Säulenchromatographie

Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen.

Elementaranalysen

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin.

Den Mitarbeitern der Analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazie der Freien Universität Berlin danke ich für ihre stete Hilfsbereitschaft.

2,4-Dimethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (3a)

Eine Lösung von 2.0 g (20 mmol) Pentandion (2a) in 90 ml Xylol wurde mit 2.66 g (20 mmol) 2-Aminobenzimidazol (1) versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach anschließendem 5stündigem Erhitzen unter Rückfluß am Wasserabscheider fiel aus der klaren, gelben Lösung beim Abkühlen ein gelbes Kristallisat aus. Der Niederschlag wurde abgesaugt, aus Aceton/Ligroin (90°) (6:1) umkristallisiert und über eine Kieselgelsäule mit Aceton gereinigt. Abziehen des Eluierungsmittels und erneutes Umkristallisieren aus dem oben angegebenen Gemisch führte zu feinen farblosen Nadeln vom Schmp. 238 °C. Ausb. 2.9 g (75 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3040 (CH₃), 1635, 1605 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.51 (s; 3H, 2-CH₃), 2.94 (d; 3H, J = 0.9 Hz, 4-CH₃), 6.80 (d; 1H, J = 0.9 Hz, 3-H), 6.9 - 8.2 (m; 4H, H an C-6 bis C-9)

Massenspektrum (125 °C): m/e = 197 (100%; M⁺), 182 (12%; M - CH₃), 156 (7%; M - CH₃CN), 155 (9%; 156 - H), 129 (5%; 156 - HCN)

C₁₂H₁₁N₃ (197.2) Ber. C 73.07 H 5.62 N 21.30

Gef. C 72.80 H 5.44 N 21.44

2,4-Diethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (3b)

Entsprechend der Darstellung von **3a** wurde die Reaktion mit 1.33 g (10 mmol) **1** und 2.6 g (20 mmol) 3,5-Heptandion (**2b**) in 50 ml Xylol durchgeführt. Nach Abziehen des Lösungsmittels und einmaligem Umkristallisieren aus Aceton/Ligroin (90°), erfolgte die Reinigung der Substanz durch Pikratbildung mit einer gesättigten alkoholischen Pikrinsäure-Lösung. Die nach 24stündigem Stehen ausgefallenen dunkelgelben Nadeln wurden in Wasser gelöst, mit 25proz. Natronlauge versetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Hellgelbe, feine Nadeln aus DMFA/H₂O (3 : 1). Ausb. 1.1 g (49 % d.Th.); Schmp. 102 °C.

IR-Spektrum (KBr): 2975, 2920 (CH₃, CH₂), 1625, 1600 cm⁻¹
(C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.38 (q; 6H, 2,4-CH₂-CH₃), 2.87 (q; 2H, 2-CH₂-CH₃), 3.41 (q; 2H, 4-CH₂-CH₃), 6.87 (s; 1H, H an C-3), 7.2 - 8.2 (m; 4H, H an C-6 bis C-9)

Massenspektrum (100 °C): m/e = 225 (100%; M⁺), 224 (96%; M - H), 209 (18%; 224 - CH₃), 198 (11%; M - C₂H₃⁺), 196 (12%; 224 - C₂H₄), 170 (8%; 198 - C₂H₄), 155 (10%; 196 - CH₃CN), 129 (8%; 156 - HCN)

C₁₄H₁₅N₃ (225.3) Ber. C 74.64 H 6.71 N 18.65
Gef. C 74.39 H 6.77 N 18.76

2,4-Di-(n-propyl)pyrimido[1,2-a]benzimidazol (3c)

Eine aus 1.33 g (10 mmol) **1**, 3.12 g (20 mmol) 4,6-Nonandion (**2c**) und 50 ml Xylol bestehende Lösung wurde nach 1stündigem Rühren bei Raumtemp. 9 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Die Isolierung und Aufarbeitung erfolgte analog **3b**. Dünne, gelbe Nadeln aus Aceton/Ligroin (90°) (7 : 1). Ausb. 0.8 g (32 % d.Th.); Schmp. 68 °C.

IR-Spektrum (KBr): 2960, 2935, 2875 (CH₃, CH₂), 1630, 1605 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.04 (q; 6H, 2,4-CH₂-CH₂-CH₃), 1.84 (mc; 4H, 2,4-CH₂-CH₂-CH₃), 2.82 (t; 2H, 2-CH₂-CH₂-CH₃), 3.33 (t; 2H, 4-CH₂-CH₂-CH₃), 6.87 (s; 1H, H an C-3), 7.2 - 8.15 (m; 4H, H an C-6 bis C-9)

Massenspektrum (70 °C): m/e = 253 (86%; M⁺), 238 (84%; M - CH₃), 225 (100%; M - C₂H₄), 197 (56%; 225 - C₂H₄), 196 (57%; 197 - H), 155 (47%; 196 - CH₃CN)

C₁₆H₁₉N₃ (253.3) Ber. C 75.85 H 7.56 N 16.59
Gef. C 75.70 H 7.76 N 16.25

2,4-Diisopropylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (3d)

Zu einer Lösung von 6.25 g (40 mmol) 2,6-Dimethyl-3,5-heptandion (2d) in 90 ml Xylol wurden 2.66 g (20 mmol) 1 hinzugefügt, 1 h bei Raumtemp. gerührt und dann 72 h unter Rückfluß am wasserabscheider erhitzt, wobei sich nach etwa 30 h eine klare Lösung bildete. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde die gelblich fluoreszierende Substanz in einem Soxhlet-Extraktor mit 30 ml Xylol mehrere Stunden behandelt. Mehrtägiges Stehenlassen führte zu gelben, durchscheinenden Kristallen vom Schmp. 126 °C. Ausb. 1.2 g (24 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 2960, 2930, 2870 (CH₃,CH), 1620, 1600 cm⁻¹
(C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.39 (t; 12H, 2,4-CH(CH₃)₂), 3.22 (mc; 1H, 2-CH(CH₃)₂), 4.05 (mc; 1H, 4-CH(CH₃)₂), 6.92 (s; 1H, H an C-3), 7.3 - 8.2 (m; 4H, H an C-6 bis C-9)

Massenspektrum (120 °C): m/e = 253 (88%; M⁺), 238 (100%; M - CH₃), 225 (36%; M - C₂H₄), 222 (43%; 238 - CH₄), 196 (25%; 238 - C₃H₆)

C₁₆H₁₉N₃ (253.3) Ber. C 75.85 H 7.56 N 16.59
Gef. C 75.50 H 7.54 N 16.50

2-Ethyl-4-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (5a)

Eine Lösung von 2.66 g (20 mmol) 2-Aminobenzimidazol (1) in 90 ml Xylol wurde langsam mit 4.56 g (40 mmol) 2,4-Hexandion (4a) versetzt und anschließend 8 h unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Aceton/Ligroin (90°) (6 : 1) wurde das gelbe Kristallisat auf eine Kieselgelsäule mit Aceton als mobiler Phase aufgebracht. Die erste Fraktion (gelbe Fluoreszenz im langwelligen UV-Licht) wurde nach Abziehen des Acetons erneut umkristallisiert. Ausb. 1.1 g (27 % d.Th.); Schmp. 185 °C; feine blaßbelbe Nadelchen.

IR-Spektrum (KBr): 3055 (CH), 2960, 2930, 2870 (CH₃, CH₂), 1660, 1610, 1550 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.31 (t; 3H, 2-CH₂-CH₃), 2.85 (q; 2H, 2-CH₂-CH₃), 3.02 (s; 3H, 4-CH₃), 6.94 (s; 1H, H an C-3), 7.2 - 8.2 (m; 4H, H an C-6 bis C-9)

Massenspektrum (80 °C): m/e = 211 (55%; M⁺), 210 (100%; M - H), 196 (32%; 211 - CH₃), 183 (49%; 211 - C₂H₄), 156 (30%; 183 - HCN)

C₁₃H₁₃N₃ (211.3) Ber. C 73.91 H 6.20 N 19.89
Gef. C 73.75 H 6.17 N 19.87

4-Ethyl-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (5b)

Nach dem vollständigen Entfernen von **5a** aus der Kieselgelsäule wurde eine weitere Fraktion gesammelt, die ebenfalls im langwelligen UV-Licht gelb fluoreszierte. Abdestillieren des Fluierungsmittels und Umkristallisieren aus Aceton/Ligroin (90°) (6 : 1) führte zu dünnen gelblichen Nadelchen vom Schmp. 190 °C. Ausb. 0.9 g (22 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 2970, 2935, 2880 (CH₃, CH₂), 1665, 1600, 1530 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.44 (t; 3H, 4-CH₂-CH₃), 2.67 (s; 3H, 2-CH₃), 3.38 (q; 2H, 4-CH₂-CH₃), 6.86 (s; 1H, H an C-3), 7.2 - 8.2 (m; 4H, H an C-6 bis C-9)

Massenspektrum (100 °C): m/e = 211 (92%; M⁺), 210 (100%; M - H), 196 (91%; 211 - CH₃), 182 (87%; 210 - C₂H₄), 155 (87%; 182 - HCN)

C₁₃H₁₃N₃ (211.3) Ber. C 73.91 H 6.20 N 19.89
Gef. C 74.08 H 6.15 N 19.98

2-Isobutyl-4-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (5c)

1.33 g (10 mmol) **1** wurde in 50 ml Xylol gelöst, mit 1.8 g (13 mmol) 6-Methyl-2,4-heptandion (**4b**) versetzt und nach 1stündigem Rühren bei Raumtemp. 8 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Auf das Abdestillieren des Lösungsmittels folgte ein mehrstündiges Behandeln der erhaltenen Substanz in einem Soxhlet-Extraktor mit Xylol. Durch anschließende Säulenchromatographie wurde zunächst ein Produkt erhalten, das in Form von blaßgelben bis farblosen Nadeln aus einem Aceton-Ligroin (90°)-Gemisch (7 : 1) auskristallisierte. Ausb. 0.5 g (23 % d.Th.); Schmp. 124 °C.

IR-Spektrum (KBr): 3025 (CH), 2950, 2920, 2870 (CH₃, CH₂), 1655, 1605, 1540 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.97 (d; 6H, 2-CH₂-CH(CH₃)₂), 2.16 (m; 1H, 2-CH₂-CH(CH₃)₂), 2.73 (d; 2H, 2-CH₂-CH(CH₃)₂), 3.04 (s; 3H, 4-CH₃), 6.90 (s; 1H, H an C-3), 7.2 - 8.3 (m; 4H, H an C-6 bis C-9)

Massenspektrum (100 °C): m/e = 239 (26%; M⁺), 224 (33%; 239 - CH₃), 197 (100%; 239 - C₃H₆, m* gef. 162.5, ber. 162.38), 181 (17%; 224 - C₃H₇), 156 (22%; 197 - CH₃CN)

C₁₅H₁₇N₃ (239.3) Ber. C 75.28 H 7.16 N 17.56

Gef. C 74.98 H 7.12 N 17.24

4-Isobutyl-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (5d)

Die Fortsetzung der säulenchromatographischen Trennung von **5c** führte zu einer weiteren Substanz, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Ligroin (90°) (5 : 1) als hellgelbe Nadeln vom Schmp. 185 °C vorlag. Ausb. 0.7 g (29 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3050 (CH), 2975, 2955, 2860 (CH₃, CH₂), 1655, 1610, 1540 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.68 (d; 6H, 4-CH₂-CH(CH₃)₂), 1.93 (m; 1H, 4-CH₂-CH(CH₃)₂), 2.60 (s; 3H, 2-CH₃), 3.22 (d; 2H, 4-CH₂-CH(CH₃)₂), 6.85 (s; 1H, H an C-3), 7.3 - 8.2 (m; 4H, H an C-6 bis C-9)

Massenspektrum (150 °C): m/e = 239 (100%; M⁺), 224 (20%; 239 - CH₃), 197 (85%; 239 - C₃H₆, m* gef. 162.5, ber. 162.38), 182 (13%; 224 - C₃H₆), 156 (27%; 197 - CH₃CN)

C₁₅H₁₇N₃ (239.3) Ber. C 75.28 H 7.16 N 17.56
Gef. C 75.06 H 7.11 N 17.35

4-Methyl-2-phenylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (5e)

Eine Lösung von 1.33 g (10 mmol) **1** in 50 ml Xylol wurde mit 1.8 g (11 mmol) 1-Phenyl-1,3-butandion (**4c**) versetzt, 1 h bei

Raumtemp. gerührt und anschließend 8 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte analog

5a. Feine gelbe Nadelchen aus Aceton/Ligroin (90°) (5 : 1);
Ausb. 0.8 g (31 % d.Th.); Schmp. 209 °C.

IR-Spektrum (KBr): 3035 (CH), 1635, 1600, 1550 cm^{-1} (C=C/C=N)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 3.21 (s; 3H, 4- CH_3),
7.3 - 8.4 (m; 10H, H an C-3, H an C-6 bis C-9, H an C-2' bis C-6')

Massenspektrum (160 °C): m/e = 259 (100%; M^+), 258 (14%; $\text{M} - \text{H}$),
244 (10%; $\text{M} - \text{CH}_3$), 217 (2%; $244 - \text{HCN}$), 190 (2%; $217 - \text{HCN}$)

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3$	(259.3)	Ber.	C 78.74	H 5.05	N 16.20
		Gef.	C 78.55	H 4.71	N 15.93

2-Methyl-4-phenylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**5f**)

Gemäß **5b** wurden aus der Kieselgelsäule nach Umkristallisieren aus Aceton/Ligroin (90°) (5 : 1) gelbgrüne Nadeln vom Schmp. 201 °C erhalten. Ausb. 0.7 g (27 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3025 (CH), 1625, 1595, 1545 cm^{-1} (C=C/C=N)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.65 (s; 3H, 2- CH_3), 6.52 (d; 1H, H an C-3), 6.9 - 7.9 (m; 9H, H an C-6 bis C-9, H an C-2' bis C-6')

Massenspektrum (120 $^\circ\text{C}$): m/e = 259 (100%; M^+), 258 (99%; $\text{M} - \text{H}$), 243 (2%; 258 - CH_3), 182 (4%; $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$), 156 (9%; 182 - CN)

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (259.3) Ber. C 78.74 H 5.05 N 16.20
Gef. C 78.59 H 4.75 N 15.98

2-Benzyl-4-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**5g**)

Zu einer Lösung von 2.66 g (20 mmol) **1** in 90 ml Xylol wurden 3.52 g (20 mmol) 1-Phenyl-2,4-pentandion (**4d**) tropfenweise zugesetzt und 8 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte gemäß **5a**. Feine gelbe Nadeln aus Aceton/Ligroin (90 $^\circ$) (5 : 1); Ausb. 1.8 g (33 % d.Th.); Schmp. 213 $^\circ\text{C}$.

IR-Spektrum (KBr): 3035 (CH), 1660, 1600, 1550 cm^{-1} (C=C/C=N)

$^1\text{H-NMR-Spektrum a)$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.91 (s*; 3H, J = 0.9 Hz, 4- CH_3), 4.20 (s; 2H, 2- CH_2 - C_6H_5), 6.48 (s*; 1H, J = 0.9 Hz, H an C-3)

b) ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 3.01 (s*; 3H, 4- CH_3), 4.17 (s; 2H, 2- CH_2 - C_6H_5), 6.87 (s; 1H, H an C-3), 7.3 - 8.3 (m; 9H, H an

C-6 bis C-9, 2-CH₂-C₆H₅), *angespalten

Massenspektrum (50 °C): m/e = 273 (83%; M⁺), 272 (100%; M - H),
258 (36%; 273 - CH₃), 257 (16%; 272 - CH₃)

C₁₈H₁₅N₃ (273.3) Ber. C 79.09 H 5.53 N 15.37
Gef. C 78.82 H 5.25 N 15.25

4-Benzyl-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (5h)

Analog **5b** wurden aus der Kieselgelsäule nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Ligroin (90°) (5 : 1) gelbe Nadeln erhalten, die einen Schmp. von 192 °C aufwiesen. Ausb. 2.0 g (36 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3050 (CH), 1650, 1600, 1540 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum a) (CDCl₃): δ (ppm) = 2.56 (s; 3H, 2-CH₃),
4.65 (s; 2H, 4-CH₂-C₆H₅), 6.22 (s; 1H, H an C-3)

b) ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.55 (s; 3H, 2-CH₃), 4.83 (s; 2H,
4-CH₂-C₆H₅), 6.48 (s; 1H, H an C-3), 7.2 - 8.2 (m; 9H, H an
C-6 bis C-9, 2-CH₂-C₆H₅)

Massenspektrum (35 °C): m/e = 273 (100%; M⁺), 272 (24%; M - H),
182 (43%; 273 - C₇H₇), 155 (19%; 182 - HCN)

$C_{18}H_{15}N_3$ (273.3) Ber. C 79.09 H 5.53 N 15.37
 Gef. C 78.80 H 5.21 N 15.29

4-Methyl-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (7a)

6,5 g (49 mmol) **1** wurden in 250 ml Xylol gelöst, langsam mit 15 g (97 mmol) 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion (**6a**) versetzt, 1 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend einer 6stdg. azeotropen Destillation unterworfen. Nach dem Abkühlen und dem Entfernen des Lösungsmittels wurden dünne gelbe Nadeln aus Dimethylformamid/H₂O erhalten. Ausb. 10.2 g (83 % d.Th.); Schmp. 244 °C.

IR-Spektrum (KBr): 3075 (CH), 2940 (CH₃), 1600, 1540 (C=C/N), 1135 cm⁻¹ (C-F)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.15 (s; 3H, 4-CH₃), 7.2 - 8.3 (m; 5H, H an C-3, H an C-6 bis C-9)

Massenspektrum (80 °C): m/e = 251 (100%; M⁺), 236 (24%; M - CH₃), 232 (5%; M - F), 182 (12%; M - CF₃), 155 (8%; 182 - HCN)

$C_{12}H_8F_3N_3$ (251.2) Ber. C 57.37 H 3.21 N 16.73
 Gef. C 57.63 H 3.47 N 16.84

4-Ethyl-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (7b)

Analog **7a** wurden 3.4 g (20 mmol) 1,1,1-Trifluor-2,4-hexandion (**6b**) mit 1.33 g (10 mmol) **1** nach bereits 2stdg. Erhitzen zu **7b** umgesetzt. Hellgelbe Nadeln aus Dimethylformamid/H₂O; Ausb. 2.0 g (75 % d.Th.); Schmp. 203 °C.

IR-Spektrum (KBr): 3090 (CH), 2990, 2960, 2890 (CH₃,CH₂), 1595, 1530 (C=C/C=N), 1140 cm⁻¹ (C-F)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.53 (t; 3H, 4-CH₂-CH₃), 3.60 (q; 2H, 4-CH₂-CH₃), 7.36 (s; 1H, H an C-3), 7.5 - 8.5 (m; 4H, H an C-6 bis C-9)

Massenspektrum (75 °C): m/e = 265 (100%; M⁺), 264 (52%; M - H), 250 (23%; M - CH₃), 236 (14%; 264 - F), 230 (6%; 250 - HF), 196 (5%; M - CF₃), 181 (7%; 250 - CF₃), 155 (6%; 181 - CN)

C₁₃H₁₀F₃N₃ (265.2) Ber. C 58.87 H 3.80 N 15.84
Gef. C 58.82 H 3.91 N 15.67

4-Isopropyl-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (7c)

Innerhalb 3stdg. Reaktionszeit wurde **7c** nach der Methode von **7a** aus 1.33 g (10 mmol) **1** und 3.9 g (21 mmol) 1,1,1-Trifluor-

5-methyl-2,4-hexandion (**6c**) erhalten. Hellgelbe Nadeln aus Aceton/Ligroin (90°); Ausb. 1.6 g (57 % d.Th.); Schmp. 207 °C.

IR-Spektrum (KBr): 2970, 2940 (CH_3, CH), 1600, 1535, 1525 ($\text{C}=\text{C}/\text{C}=\text{N}$), 1135 cm^{-1} ($\text{C}-\text{F}$)

^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 1.52 (d; 6H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.16 (mc; 1H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.32 (s; 1H, H an C-3), 7.5 - 8.4 (m; 4H, H an C-6 bis C-9)

Massenspektrum (135 °C): m/e = 279 (100%; M^+), 278 (44%; $\text{M} - \text{H}$), 264 (67%; $\text{M} - \text{CH}_3$), 236 (53%; $264 - \text{C}_2\text{H}_4$), 194 (46%; $263 - \text{CF}_3$), 167 (42%; $194 - \text{HCN}$)

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3$ (279.2) Ber. C 60.21 H 4.33 N 15.05
Gef. C 60.55 H 4.40 N 15.08

4-Tert.butyl-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**7d**)

Wie unter **7a** beschrieben, kondensierten 3.0 g (15 mmol) 1,1,1-Trifluor-5,5-dimethyl-2,4-hexandion (**6d**) und 1.33 g (10 mmol) **1** innerhalb 5stdg. Reaktionszeit. Nach dem Umkristallisieren aus Dimethylformamid/ H_2O wurden feine dunkelgelbe Kristalle vom Schmp. 137 °C erhalten. Ausb. 1.7 g (58 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3080 (CH), 2980, 2960 (CH₃), 1630, 1555, 1540 (C=C/C=N), 1150 cm⁻¹ (C-F)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.45 (s; 9H, 4-C(CH₃)₃), 7.2 - 8.1 (m; 5H, H an C-3, H an C-6 bis C-9)

Massenspektrum (120 °C): m/e = 293 (98%; M⁺), 278 (100%; M - CH₃; m* gef. 264, ber. 263,77), 262 (42%; M - CF), 251 (56%; 278 - HCN), 248 (39%; 278 - C₃H₆)

C₁₅H₁₄F₃N₃ (293.3) Ber. C 61.43 H 4.81 N 14.33
 Gef. C 61.68 H 5.15 N 14.24

4-Isobutyl-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (7e)

Entsprechend dem Verfahren für **7a** wurden 2.0 g (10 mmol) 1,1,1-Trifluor-6-methyl-2,4-heptandion (**6e**) und 1.33 g (10 mmol) **1** in 50 ml Xylol 5 h erhitzt. Umkristallisieren aus Dimethylformamid/H₂O und anschließend aus Aceton/Ligroin (90°) lieferte gelbe Plättchen vom Schmp. 124 °C. Ausb. 1.9 g (65 % d. Th.)

IR-Spektrum (KBr): 3050 (CH), 2990, 2960, 2870 (CH₃, CH₂), 1610, 1570 (C=C/C=N), 1145 cm⁻¹ (C-F)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.02 (d; 6H, 4- $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.5 (m; 1H, 4- $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.42 (d; 2H, 4- $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.41 (s; 1H, H an C-3), 7.5 - 8.3 (m; 4H, H an C-6 bis C-9)

Massenspektrum (120 $^\circ\text{C}$): m/e = 293 (93%; M^+), 278 (44%; $\text{M} - \text{CH}_3$), 274 (39%; $\text{M} - \text{F}$), 251 (100%; $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_6$; m* gef. 215, ber. 215.02), 236 (39%; $251 - \text{CH}_3$), 181 (43%; $250 - \text{CF}_3$), 155 (42%; $181 - \text{CN}$)

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3$ (293.3) Ber. C 61.43 H 4.81 N 14.33
Gef. C 61.20 H 4.95 N 14.26

2,4-Bis-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (7f)

3.7 g (18 mmol) 1,1,1,5,5,5-Hexafluor-2,4-pentandion (**6f**), 1.33 g (10 mmol) **1** und 50 ml Xylol wurden 1 h gerührt, die Temperatur dabei langsam auf 155 $^\circ\text{C}$ erhöht und dann 5 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der gelbe Rückstand in einer Soxhlet-Apparatur mit Petrolether (50 - 70 $^\circ$) behandelt. Sehr kleine dunkelgelbe Kristalle aus Dimethylformamid/ H_2O ; Ausb. 1.1 g (36 % d.Th.); Schmp. 101 $^\circ\text{C}$.

IR-Spektrum (KBr): 3085 (CH), 1545 (C=C/C=N), 1155 cm^{-1} (C-F)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 7.6 - 8.3 (m; 5H, H an C-3, H an C-6 bis C-9)

Massenspektrum (35 °C): m/e = 305 (100%; M^+), 286 (24%; $\text{M} - \text{F}$), 236 (99%; $\text{M} - \text{CF}_3$), 209 (16%; 236 - HCN), 186 (18%; 236 - HF), 167 (21%; 236 - CF_3)

$\text{C}_{12}\text{H}_5\text{F}_6\text{N}_3$ (305.2) Ber. C 47.23 H 1.65 N 13.77
Gef. C 47.48 H 1.84 N 13.57

4-Phenyl-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (7g)

4stdg. Erhitzen einer Lösung von 4.4 g (20 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-phenyl-1,3-butandion (6g) und 1.33 g (10 mmol) 1 in 50 ml Xylol am Wasserabscheider unter Rückfluß führte nach dem Abkühlen zu einem gelben Rückstand. Feine gelbe Nadeln aus Aceton/Ligroin (90°) (6 : 1); Ausb. 1.0 g (32 % d.Th.); Schmp. 188 °C.

IR-Spektrum (KBr): 3050 (CH), 1605, 1540, 1530 (C=C/C=N), 1145 cm^{-1} (C-F)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 6.64 (d; 1H, H an C-3), 7.05 - 8.05 (m; 9H, H an C-6 bis C-9, H an C-2' bis C-6')

Massenspektrum (80 °C): $m/e = 313$ (100%; M^+), 312 (77%; $M - H$), 294 (6%; $M - F$), 292 (11%; $312 - HF$), 262 (9%; $M - C_4H_3$), 243 (7%; $312 - CF_3$), 236 (4%; $262 - CN$)

$C_{17}H_{10}F_3N_3$ (313.3) Ber. C 65.18 H 3.22 N 13.41

Gef. C 65.09 H 3.06 N 13.33

4-(2'-Naphthyl)-2-trifluormethylpyrimido[1.2-a]benzimidazol (7h)

2.7 g (10 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-(2'-naphthyl)-1,3-butandion (6h) und 1.33 g (10 mmol) **1** wurden gemäß der Vorschrift von **7g** zur Reaktion gebracht. Nach dem Reinigen mit Ligroin (90°) in einer Soxhlet-Apparatur und dem Umkristallisieren aus Aceton/Ligroin (90°) wurden kleine orangegelbe Plättchen vom Schmp. 168 °C erhalten. Ausb. 0.9 g (25 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3050 (CH), 1595, 1525 (C=C/C=N), 1140 cm^{-1} (C-F)

1H -NMR-Spektrum ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 6.7 (d; 1H, H an C-3), 6.98 - 8.42 (m; 11H, H an C-6 bis C-9, H an C-1', C-3' bis C-8')

Massenspektrum (120 °C): $m/e = 363$ (100%; M^+), 344 (40%; $M - F$), 336 (39%; $M - HCN$), 312 (39%; $M - C_4H_3$), 294 (42%; $M - CF_3$),

265 (40%; 344 - C₆H₇), 236 (39%; M - C₁₀H₇)

C₂₁H₁₂F₃N₃ (363.3) Ber. C 69.42 H 3.33 N 11.57
Gef. C 69.73 H 3.28 N 11.28

4-(3'-Pyridyl)-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (7i)

Aus einer Lösung von 1.33 g (10 mmol) **1** und 2.2 g (10 mmol) 4-(3'-Pyridyl)-1,1,1-trifluor-2,4-butandion (**6i**) in 60 ml Xylol fiel nach einer 5stdg. azeotropen Destillation ein gelbes Kristallisat aus. Nach einer Reinigung mit Ligroin (90°) wurde aus Aceton/Ligroin (90°) umkristallisiert. Kleine gelbe Nadelchen vom Schmp. 208 °C; Ausb. 0.9 g (29 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3055 (CH), 1605, 1535 (C=C/C=N), 1145 cm⁻¹ (C-F)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 6.68 (d; 1H, H an C-3), 7.1 - 9.0 (m; 8H, H an C-6 bis C-9, H an C-2' bis C-6')

Massenspektrum (120 °C): m/e = 314 (100%; M⁺), 313 (81%; M - H), 295 (50%; M - F), 286 (49%; 313 - HCN), 244 (46%; 313 - CF₃), 236 (57%; 263 - HCN)

C₁₆H₉F₃N₄ (314.3) Ber. C 61.15 H 2.89 N 17.83
Gef. C 61.15 H 2.96 N 17.93

4-(2'-Furyl)-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (7j)

2.1 g (10 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-(2'-furyl)-1,3-butandion (**6j**) und 1.33 g (10 mmol) **1** ließen sich nach der Methode von **7g** zu **7j** kondensieren. Ockergelbe kleine Nadelchen aus Aceton/Ligroin (90°); Ausb. 1.0 g (33 % d.Th.); Schmp. 155 °C.

IR-Spektrum (KBr): 3120, 3080 (CH), 1635, 1600, 1560 (C=C/C=N),
1135 cm^{-1} (C-F)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 6.8 - 7.0 (m; 1H, H an C-3), 7.4 - 8.3 (m; 7H, H an C-6 bis C-9, H an C-3' bis C-5')

Massenspektrum (80 °C): m/e = 303 (100%; M⁺), 284 (30%; M - F), 274 (32%; M - CHO), 249 (29%; M - C₂H₄CN), 234 (31%; M - CF₃), 206 (31%; 274 - C₄H₄O), 179 (30%; 206 - HCN)

$C_{15}H_8F_3N_3O$	(303.2)	Ber.	C 59.41	H 2.66	N 13.86
		Gef.	C 59.52	H 2.39	N 13.84

4-(2'-Thienyl)-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (7k)

Die azeotrope Destillation von 2.22 g (10 mmol) 1-(2'-Thienyl)-4,4,4-trifluor-1,3-butandion (**6k**) und 1.33 g (10 mmol) **1** in 50 ml Xylol ergab nach 5 h einen hellorangen Niederschlag.

Nach dem Reinigen mit Petrolether (50 - 70°) wurde aus Aceton/
Ligroin (90°) umkristallisiert. Hellorangefarbene Nadeln;
Ausb. 2.4 g (75 % d.Th.); Schmp. 188 °C.

IR-Spektrum (KBr): 3050 (CH), 1635, 1595, 1535 (C=C/C=N),
1145 cm^{-1} (C-F)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 6.9 (d; 1H, H an C-3),
7.1 - 8.5 (m; 7H, H an C-6 bis C-9, H an C-3' bis C-5')

Massenspektrum (50 °C): m/e = 319 (3%; M⁺), 318 (2%; M - H), 298 (1%; 318 - HF), 234 (7%; 314 - C₄H₄S), 116 (62%; 143 - HCN)

$C_{15}H_8F_3N_3S$	(319.3)	Ber.	C 56.42	H 2.53	N 13.16
		Gef.	C 56.51	H 2.52	N 13.20

4-(2'-Thienyl)-2-heptafluorpropylpyrimido[1,2-a]benzimidazol
(71)

Die Lösung von 3.2 g (10 mmol) 4,4,5,5,6,6,6-Heptafluor-1-(2'-thienyl)-1,3-hexandion (**6l**) und 1.33 g (10 mmol) **1** in 50 ml Xylol wurde nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. 5 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach der Aufarbeitung analog **7h** wurden orange Rhomben vom Schmp. 210 °C erhalten. Ausb. 2.2 g (53 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3045 (CH), 1590, 1530, 1510 (C=C/C=N),
1130 cm^{-1} (C-F)

^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 6.9 (d; 1H, H an C-3),
7.2 - 8.2 (m; 7H, H an C-6 bis C-9, H an C-3' bis C-5')

Massenspektrum (130 $^\circ\text{C}$): m/e = 419 (99%; M^+), 400 (33%; M - F), 369 (20%; M - CF_2), 331 (17%; 400 - CF_3), 300 (100%; M - C_2F_5), 280 (44%; 300 - HF)

$\text{C}_{17}\text{H}_8\text{F}_7\text{N}_3\text{S}$ (419.3) Ber. C 48.69 H 1.92 N 10.02
Gef. C 48.48 H 1.84 N 10.05

3,3-Diallylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dion (9)

Eine mit 4.8 g (20 mmol) Diallylmalonsäurediethylester (8) und 5.32 g (40 mmol) 1 versetzte Lösung von 0.5 g Natrium in 10 ml Ethanol wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt, vom Lösungsmittel befreit und für weitere 3 h bei 180 - 200 $^\circ\text{C}$ erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Ether gewaschen und anschließend mit 18proz. Essigsäure auf pH 6 gebracht, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel. Mehrfaches Umkristallisieren aus Dimethylformamid/ H_2O ergab farblose Plättchen vom Schmp. 185 $^\circ\text{C}$. Ausb. 1.7 g (30 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3420, 3050 (NH), 2920, 2760 (CH), 1730, 1690 (C=O), 1650 (C=C), 1455 (NH), 1380 cm^{-1} (C-N)

^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.76 (d; 4H, 3-($\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$)₂), 5.06 (mc; 4H, 3-($\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$)₂), 5.68 (mc; 2H, 3-($\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$)₂), 7.17 - 7.64 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.03 (mc; 1H, H an C-6), 12.56 (s^{*}); 1H, H an N-1)

*) breit, austauschbar mit D_2O

Massenspektrum (110 °C): m/e = 281 (100%; M^+), 254 (22%; $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_3$), 240 (73%; $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5$, m^* gef. 205, ber. 204.9), 213 (35%; 240 - C_2H_3 , m^* gef. 188.5, ber. 189.03), 201 (27%; 240 - C_3H_3), 184 (26%; 213 - HCO), 172 (30%; 201 - HCO), 160 (29%; 201 - C_3H_5), 133 (27%; 160 - HCN)

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (281.3) Ber. C 68.31 H 5.37 N 14.94

Gef. C 67.99 H 5.31 N 14.92

4-Hydroxy-3-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (11a)

2.5 g Natrium wurden in 25 ml Ethanol eingebracht, mit 6.0 g (34 mmol) Methylmalonsäurediethylester (10a) und einer Lösung von 4.0 g (30 mmol) **1** in 25 ml Ethanol versetzt. Nach 6stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde die braune Lösung mit 18proz. Essigsäure neutralisiert und der bräunliche Rück-

stand wiederholt aus n-Butanol umkristallisiert. Weißes amorphes Pulver vom Schmelzbereich 324 - 326 °C. Ausb. 4.0 g (62 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3400 (NH), 3050 (CH), 2980 (CH₃), 1660 (C=O), 1605, 1540 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.9 (s; 3H, 3-CH₃), 7.1 - 7.5 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.3 - 8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.8 (s^{*)}; 2H, 4-OH, H an N-1)

*) breit, austauschbar mit D₂O

Massenspektrum (140 °C): m/e = 215 (100%; M⁺), 187 (39%; 215 - CO), 160 (66%; 187 - HCN), 133 (31%; 160 - HCN), 132 (36%; 133 - H), 105 (31%; 133 - CO), 104 (53%; 105 - H), 77 (46%; 104 - HCN)

C₁₁H₉N₃O₂ (215.1) Ber. C 61.39 H 4.22 N 19.53
Gef. C 61.32 H 4.33 N 19.32

4-Hydroxy-3-propylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (11b)

Zu einer Lösung von 10.1 g (50 mmol) Propylmalonsäurediethylester (10b) in Natriumethylat (4.5 g Natrium in 50 ml Ethanol) wurde eine Lösung von 5.3 g (40 mmol) **1** in 50 ml Ethanol unter

Rühren zugetropft und anschließend 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 18proz Essigsäure versetzt, wobei ein schmutzig-weißer Niederschlag ausfiel. Umkristallisieren aus Ethanol führte zu kleinen weißen Plättchen vom Schmp. 290 °C. Ausb. 5.3 g (54 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3400 (NH), 3050 (CH), 2960, 2930, 2880 (CH₂, CH₃), 1660 (C=O), 1610, 1540 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.9 (t; 3H, 3-CH₂-CH₂-CH₃), 1.5 (m; 2H, 3-CH₂-CH₂-CH₃), 2.4 (t; 2H, 3-CH₂-CH₂-CH₃), 7.2 - 7.5 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.3 - 8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.8 (s^{*)}; 2H, 4-OH, H an N-1)

*) breit, austauschbar mit D₂O

Massenspektrum (100 °C): m/e = 243 (82%; M⁺), 214 (100%; 243 - C₂H₅, m* gef. 188.5, ber. 188.46), 201 (51%; 243 - C₃H₆, m* gef. 166.5, ber. 166.26), 186 (8%; 214 - CO), 159 (12%; 186 - HCN), 146 (35%; 214 - C₃O₂, m* gef. 100, ber. 99.6), 133 (35%; 243 - C₆H₆O₂)

C₁₃H₁₃N₃O₂ (243.3) Ber. C 64.19 H 5.39 N 17.27
Gef. C 64.20 H 5.46 N 17.29

4-Hydroxy-3-isopropylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (11c)

Eine Lösung von 8,0 g (40 mmol) Isopropylmalonsäurediethylester (10c) und 5,0 g (38 mmol) **1** in 35 ml 1,3,5-Trichlorbenzol wurde 1 h zum Sieden erhitzt und das entstandene Ethanol anschließend über eine Vigreux-Kolonnen abdestilliert. Der beim Abkühlen ausgefallene weiß-braune Niederschlag wurde zunächst aus DMFA/H₂O und aus Ethanol/Benzol mehrfach umkristallisiert. Eierschalenfarbene Nadelchen; Schmp. 309 °C; Ausb. 6,0 g (65 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3300 (NH), 3050, 2950 (CH, CH₃), 1655 (C=O), 1605, 1535 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.25 (d; 6H, 3-CH(CH₃)₂), 3.3 (q; 1H, 3-CH(CH₃)₂), 7.17 - 7.48 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.35 - 8.52 (m; 1H, H an C-6), 11.7 (s^{*}); 2H, 4-OH, H an N-1)
*) breit, austauschbar mit D₂O

Massenspektrum (150 °C): m/e = 243 (100%; M⁺), 228 (74%; M - CH₃, m* gef. 214, ber. 213.93), 201 (50%; M - C₃H₆, m* gef. 166, ber. 166.26), 173 (5%; 201 - CO), 160 (26%; 228 - C₃O₂, m* gef. 112.5, ber. 112.28), 133 (72%; 201 - C₃O₂, m* gef. 88.0, ber. 88.00)

C₁₃H₁₃N₃O₂ (243.3) Ber. C 64.19 H 5.39 N 17.27
Gef. C 64.09 H 5.39 N 17.26

3-Allyl-4-hydroxypyrimido [1,2-a]benzimidazol-2-on (11d)

Zu einer Lösung von 2.5 g Natrium in 50 ml Ethanol wurden 18 g (90 mmol) Allylmalonsäurediethylester (10d) sowie eine Lösung von 10 g (75 mmol) **1** in 50 ml Ethanol hinzugetropft und 7 h unter Rückfluß erhitzt. Neutralisieren mit 18proz. Essigsäure führte zu einem hellbraunen Niederschlag, der nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ethanol/H₂O weiße Nadelchen vom Schmp. 281 °C ergab. Ausb. 16.25 g (90 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3400 (NH), 3060, 2970 (CH,CH₂), 1660 (C=O), 1605, 1540 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.18 (d; 2H, 3-CH₂-CH=CH₂), 5.01 (t; 2H, 3-CH₂-CH=CH₂), 5.87 (m; 1H, 3-CH₂-CH=CH₂), 7.13 - 7.52 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.32 - 8.53 (m; 1H, H an C-6), 11.9 (s^{*)}; 2H, 4-OH, H an N-1)

*) breit, austauschbar mit D₂O

Massenspektrum (150 °C): m/e = 241 (100%; M⁺), 226 (23%; M - CH₃), 214 (24%; M - C₂H₃), 186 (19%; 214 - CO), 160 (50%; 186 - CN), 133 (46%; 160 - HCN)

C₁₃H₁₁N₃O₃ (241.3) Ber. C 64.72 H 4.60 N 17.42

C 64.81 H 4.66 N 17.38

3-n-Butyl-4-hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (11e)

8,0 g (37 mmol) n-Butylmalonsäurediethylester (10e) wurden in 25 ml einer 10proz. Natriumethylatlösung eingebracht, tropfenweise mit einer Lösung von 2,5 g (19 mmol) **1** in 25 ml Ethanol versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Neutralisieren mit 18proz. Essigsäure erfolgte mehrfaches Umkristallisieren aus Nitrobenzol und DMFA/H₂O, worauf weiße glänzende Plättchen vom Schmp. 270 °C erhalten wurden. Ausb. 2,6 g (54 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3400 (NH), 3055, 2955, 2860 (CH, CH₃, CH₂), 1650 (C=O), 1620, 1605 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.9 (t; 3H, 3-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.5 (m; 4H, 3-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 2.4 (m; 2H, 3-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 7.0 - 7.4 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.3 - 8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.7 (s^{*)}; 2H, 4-OH, H an N-1)

*) breit, austauschbar mit D₂O

Massenspektrum (180 °C): m/e = 257 (95%; M⁺), 214 (100%; M - C₃H₇, m* gef. 178, ber. 178.19), 201 (65%; M - C₄H₈, m* gef. 157, ber. 157.20), 146 (24%; 214 - C₃O₂, m* gef. 100, ber. 99.6), 133 (54%; 201 - C₃O₂, m* gef. 88, ber. 88.00)

C₁₄H₁₅N₃O₂ (257.3) Ber. C 65.36 H 5.88 N 16.33
Gef. C 65.38 H 5.97 N 16.32

4-Hydroxy-3-n-pentylpyrimido [1,2-a]benzimidazol-2-on (11f)

20.0 g (150 mmol) **1** und 80.0 g (348 mmol) n-Pentylmalonsäure-diethylester (**10f**) wurden 5 h unter Rühren erhitzt, filtriert und der Rückstand zunächst aus Nitrobenzol und anschließend wiederholt aus Ethanol umkristallisiert. Blaßgelbe Nadeln; Schmp. 280 °C; Ausb. 32.0 g (79 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3400 (NH), 3025, 2950, 2920 (CH, CH₂, CH₃), 1660 (C=O), 1620, 1605 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.9 (m; 3H, 3-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.35 (m; 6H, 3-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 2.5 (m; 2H, 3-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 7.1 - 7.4 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.3 - 8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.9 (s^{*)}; 2H, 4-OH, H an N-1)

*) breit, austauschbar mit D₂O

Massenspektrum (150 °C): m/e = 271 (86%; M⁺), 214 (100%; M - C₄H₉, m* gef. 169, ber. 168.98), 201 (70%; M - C₅H₁₀, m* gef. 149, ber. 149.08), 146 (20%; 214 - C₃O₂, m* gef. 99.5, ber. 99.6), 133 (61%; 201 - C₃O₂, m* gef. 88, ber. 88.00)

C₁₅H₁₇N₃O₂ (271.3) Ber. C 66.40 H 6.32 N 15.49
Gef. C 66.44 H 6.32 N 15.63

4-Hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (11g)

Zu einer Lösung von 2.5 g Natrium in 25 ml Ethanol wurden 6.0 g (45 mmol) Malonsäuredimethylester (10g) sowie 2.0 g (15 mmol) 1 in 25 ml Ethanol unter Rühren hinzugefügt. Nach 5stdg. Rühren und Erhitzen unter Rückfluß wurde mit 18proz. Essigsäure neutralisiert und 3mal aus DMFA/H₂O umkristallisiert, wobei ein nahezu weißes amorphes Pulver vom Schmp. >350 °C erhalten wurde. Ausb. 1.5 g (50 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3300 (NH), 3050 (CH), 1675 (C=O), 1580, 1560 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 5.1 (s; 1H, H an C-3), 7.1 - 7.5 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.3 - 8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.8 (s^{*)}; 2H, 4-OH, H an N-1)

*) breit, austauschbar mit D₂O

Massenspektrum (135 °C): m/e = 201 (61%; M⁺), 173 (5%; M - CO), 159 (5%; M - C₂H₂O), 133 (100%; 159 - CN), 106 (12%; 133 - HCN), 105 (10%; 106 - H), 104 (8%; 105 - H), 77 (9%; 104 - HCN)

C₁₀H₇N₃O₂ (201.2) Ber. C 59.70 H 3.51 N 20.89
Gef. C 59.47 H 3.60 N 20.94

3-Allyl-4-hydroxy-1-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (11h)

Eine Lösung von 1.9 g (8 mmol) **11d** in 125 ml DMFA wurde mit 0.4 g 50proz. NaH-Suspension in Toluol 30 Minuten bei 60 ° gerührt, dann eine Lösung von 1.2 g Methyljodid in 18 ml DMFA zugetropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach einer weiteren Stunde bei 60 ° wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Eis geschüttelt und aus DMFA/H₂O umkristallisiert. Weiße Nadelchen; Schmp. 239 °C; Ausb. 0.8 g (40 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3040, 2980, 2920 (CH, CH₂, CH₃), 1665 (C=O), 1610, 1560 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.13 (d; 2H, 3-CH₂-CH=CH₂), 3.70 (s; 3H, CH₃ an N-1), 5.02 (t; 2H, 3-CH₂-CH=CH₂), 5.8 (m; 1H, 3-CH₂-CH=CH₂), 7.3 - 7.7 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.35 - 8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.3 (s^{*}); 1H, 4-OH)

*) breit, austauschbar mit D₂O

Massenspektrum (130 °C): m/e = 255 (46%; M⁺), 240 (8%; M - CH₃, m* gef. 226, ber. 225.88), 228 (11%; M - C₂H₃), 200 (3%; 228 - CO), 174 (100%; 200 - CN), 147 (12%; 174 - HCN)

C₁₄H₁₃N₃O₂ (255.3) Ber. C 65.87 H 5.13 N 16.46
Gef. C 65.78 H 5.18 N 16.36

3-Benzyl-4-hydroxypyrimido [1,2-a]benzimidazol-2-on (11j)

In 20 ml einer 10proz. Natriumethylatlösung wurden 11.0 g (44 mmol) Benzylmalonsäurediethylester (10j) sowie eine Lösung von 5.0 g (38 mmol) **1** in 25 ml Ethanol eingerührt und das Reaktionsgemisch 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Neutralisieren mit 18proz. Essigsäure und dem Umkristallisieren aus n-Butanol, Anilin und DMFA/H₂O wurden winzige farblose Nadeln vom Schmp. 311 °C erhalten. Ausb. 4.7 g (43 % d.Th.)

IR-Spektrum (KBr): 3450 (NH), 3060, 2980, 2940 (CH, CH₂), 1665 (C=O), 1605, 1550 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.75 (s; 2H, 3-CH₂-C₆H₅), 7.15 - 7.5 (m; 8H, H an C-7 bis C-9, 3-CH₂-C₆H₅), 8.3 - 8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.9 (s^{*)}; 2H, 4-OH, H an N-1)

*) breit, austauschbar mit D₂O

Massenspektrum (250 °C): m/e = 291 (55%; M⁺), 263 (2%; M - CO), 262 (3%; 263 - H), 235 (2%; 263 - CO), 214 (5%; M - C₆H₅), 186 (5%; 214 - CO), 172 (1%; 263 - C₇H₇), 160 (8%; 186 - CN), 133 (10%; 160 - HCN), 91 (100%; C₇H₇), 65 (9%; 91 - C₂H₂, m* gef. 46.5, ber. 46.43)

C₁₇H₁₃N₃O₂ (291.3) Ber. C 70.09 H 4.50 N 14.42

Gef. C 69.83 H 4.35 N 14.28

4-Hydroxy-3-(2'-phenylethyl)-pyrimido [1,2-a]benzimidazol-2-on
(11k)

20 ml einer 5proz. Natriumethylatlösung wurden mit 10.0 g (38 mmol) 2-Phenylethylmalonsäurediethylester (**10k**) und 5.0 g (38 mmol) **1** versetzt, 6 h unter Rückfluß erhitzt und mit 18proz. Essigsäure neutralisiert. Der hellbraune Niederschlag wurde abgesaugt und zunächst aus DMFA/H₂O, dann aus n-Butanol, umkristallisiert. Glänzende farblose Rhomben vom Schmp. 274 °C; Ausb. 3.4 g (29 % d.Th.).

IR-Spektrum (KBr): 3400 (NH), 3020, 2935 (CH, CH₂), 1650 (C=O), 1600, 1535 cm⁻¹ (C=C/C=N)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.74 (s; 4H, 3-(CH₂)₂C₆H₅), 7.1 - 7.45 (m; 8H, H an C-7 bis C-9, 3-(CH₂)₂C₆H₅), 8.4 - 8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.80 (s^{*}); 2H, 4-OH, H an N-1)

^{*}) breit, austauschbar mit D₂O

Massenspektrum (150 °C): m/e = 305 (20%; M⁺), 214 (25%; M - C₇H₇), 201 (100%; M - C₈H₈, m* gef. 133, ber. 132.46), 186 (3%; 214 - CO), 173 (5%; 201 - CO), 160 (6%; 186 - CN), 146 (23%; 173 - CN), 133 (58%; 160 - HCN), 105 (15%; 133 - CO), 91 (20%; C₇H₇), 79 (4%; 91 - C₂H₂), 77 (9%; 79 - H₂)

C₁₈H₁₅N₃O₂ (305.3) Ber. C 70.80 H 4.95 N 13.76
 Gef. C 70.65 H 5.11 N 13.61

Folgende in der Literatur noch nicht beschriebene Verbindungen wurden hergestellt:

- 2,4-Diethylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (3b)
- 2,4-Di-(n-propyl)pyrimido [1,2-a]benzimidazol (3c)
- 2,4-Diisopropylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (3d)
- 2-Ethyl-4-methylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (5a)
- 4-Ethyl-2-methylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (5b)
- 2-Isobutyl-4-methylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (5c)
- 4-Isobutyl-2-methylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (5d)
- 4-Methyl-2-phenylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (5e)
- 2-Benzyl-4-methylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (5g)
- 4-Benzyl-2-methylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (5h)
- 4-Methyl-2-trifluormethylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (7a)
- 4-Ethyl-2-trifluormethylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (7b)
- 4-Isopropyl-2-trifluormethylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (7c)
- 4-Tert.butyl-2-trifluormethylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (7d)
- 4-Isobutyl-2-trifluormethylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (7e)
- 2,4-Bis-trifluormethylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (7f)
- 4-Phenyl-2-trifluormethylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (7g)
- 4-(2'-Naphthyl)-2-trifluormethylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (7h)
- 4-(3'-Pyridyl)-2-trifluormethylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (7i)
- 4-(2'-Furyl)-2-trifluormethylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (7j)
- 4-(2'-Thienyl)-2-trifluormethylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (7k)
- 4-(2'-Thienyl)-2-heptafluorpropylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (7l)
- 3,3-Diallylpyrimido [1,2-a]benzimidazol-2,4-dion (9)
- 4-Hydroxy-3-methylpyrimido [1,2-a]benzimidazol-2-on (11a)

- 4-Hydroxy-3-propylpyrimido [1,2-a]benzimidazol-2-on (11b)
 4-Hydroxy-3-isopropylpyrimido [1,2-a]benzimidazol-2-on (11c)
 3-Allyl-4-hydroxypyrimido [1,2-a]benzimidazol-2-on (11d)
 4-Hydroxy-3-n-pentylpyrimido [1,2-a]benzimidazol-2-on (11f)
 3-Allyl-4-hydroxy-1-methylpyrimido [1,2-a]benzimidazol-2-on (11h)
 4-Hydroxy-3-(2'-phenylethyl)-pyrimido [1,2-a]benzimidazol-2-on
 (11k)

Die folgenden in der Literatur bereits beschriebenen Verbindungen wurden in der vorliegenden Arbeit auf einem anderen Wege dargestellt:

- 2,4-Dimethylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (3a)
 2-Methyl-4-phenylpyrimido [1,2-a]benzimidazol (5f)
 3-n-Butyl-4-hydroxypyrimido [1,2-a]benzimidazol-2-on (11e)
 4-Hydroxypyrimido [1,2-a]benzimidazol-2-on (11g)
 3-Benzyl-4-hydroxypyrimido [1,2-a]benzimidazol-2-on (11i)

7 L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 D.W.WOOLLEY, J.Biol.Chem. **152**, 225 (1944).
- 2 D.JERCHEL, H.FISCHER und M.KRACHT, Liebigs Ann.Chem. **575**, 162 (1952).
- 3 H.P.R.SEELIGER, Mykosen **1**, 162 (1959).
- 4 S.HERRLING, H.SOUS, W.KRUPPE, G.OSTERLOH und H.MUCKTER, Arzneim.-Forsch. **9**, 489 (1959).
- 5 A.C.CUCKLER, J.Parasitol. **47**, 36 (1961).
- 6 D.G.O'SULLIVAN, D.PANTIC und A.K.WALLIS, Experientia **23**, 704 (1967).
- 7 DELALANDE S.A. (Erf. P.DOSTERT, M.TURIN, P.GUERRET, T.IMBERT, G.RAYNAUD und J.THOMAS), Fr.Demande 2,291,749 (18. Juni 1976) [Chem.Abstr. **86**, 171447f (1977)].
- 8 INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND CHEMOTHERAPY, ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES, U.S.S.R. (Erf. A.N.GRITSSENKO, Y.I. VIKHLYAEV, S.V.ZHURAVLEV, N.V.KAVERINA, Z.P.SENOVA und O.V.ULYANOVA), Ger.Offen. 2,014,201 (14. Okt. 1971) [Chem.Abstr. **76**, 34273a (1972)].
- 9 SCIENTIFIC-RESEARCH INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND CHEMOTHERAPY, ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES, U.S.S.R. (Erf. A.M. LIKHOSHERSTOV, L.S.NAZAROVA, A.P.SKOLDINOV, G.A.MARKOVA und N.V.KAVERINA), Ger.Offen. 2,210,382 (6. Sept. 1973) [Chem.Abstr. **79**, 126514v (1973)].
- 10 A.LADENBURG, Chem.Ber. **8**, 677 (1875).
- 11 E.WUNDT, Chem.Ber. **11**, 826 (1878).

- 12 M.A.PHILLIPS, J.Chem.Soc. **1928**, 172.
- 13 M.A.PHILLIPS, J.Chem.Soc. **1928**, 2393.
- 14 A.B.PORAI-KOSHITS, O.F.GINZBURG und L.S.EFROS, J.Gen.Chem. (U.S.S.R.) **17**, 1768 (1947)[Chem.Abstr. **42**, 5903c (1948)].
- 15 A.KREUTZBERGER, J.Am.Chem.Soc. **81**, 6017 (1959).
- 16 A.KREUTZBERGER und R.SCHÜCKER, Arch.Pharm. (Weinheim) **304**, 674 (1971).
- 17 A.KREUTZBERGER und R.SCHÜCKER, Arzneim.-Forsch. **25**, 709 (1975).
- 18 L.SZEKERES, J.G.PAPP und W.FÖRSTER, Experientia **21**, 722 (1965).
- 19 A.PETTER und K.ZIPF, Naunyn-Schmiedebergs Arch.Exp.Pathol. Pharmacol. **243**, 519 (1962).
- 20 R.A.NADEAU und T.N.JAMES, Circ.Res. **13**, 388 (1963).
- 21 M.E.HESS und C.F.SCHMIDT, Circ.Res. **7**, 86 (1959).
- 22 E.A.JOHNSON, Br.J.Pharmacol.Chemother. **9**, 341 (1954).
- 23 A.K.HARRIS und R.H.KOKERNOT, Am.J.Physiol. **163**, 505 (1950).
- 24 B.R.MADAN und V.K.PENDSE, Am.J.Cardiol. **11**, 78 (1963).
- 25 M.FEKETE und J.BORSY, Med.Exp. **10**, 93 (1964).
- 26 A.KREUTZBERGER, Fortschr.Arzneimittelforsch. **11**, 356 (1968).
- 27 A.KREUTZBERGER und H.SCHIMMELPFENNIG, J.Fluorine Chem. **15**, 511 (1980).
- 28 A.KREUTZBERGER, Arch.Pharm. (Weinheim) **309**, 794 (1976).
- 29 W.RIED und W.MÜLLER, J.Prakt.Chem. **8**, 132 (1959).
- 30 I.G.FARBENINDUSTRIE AKT.-GES. (Erf. H.HENECKA), D.R.P. 641598 (11. Juli 1935)[Chem.Abstr. **31**, P5815⁹ (1937)].

- 31 L.M.WERBEL, A.CURRY, E.F.ELSLAGER, C.A.HESS, M.P.HUTT und C.YOUNGSTROM, J.Heterocycl.Chem. **6**, 787 (1969).
- 32 A.KREUTZBERGER und H.-H.SCHRÖDERS, Tetrahedron **32**, 1073 (1976).
- 33 A.KREUTZBERGER, E.KREUTZBERGER und S.LEYKE-RÖHLING, Arch. Pharm. (Weinheim) **312**, 115 (1979).
- 34 A.KREUTZBERGER und E.KREUTZBERGER, Arzneim.-Forsch. **30**, 232 (1980).
- 35 A.KREUTZBERGER und A.TANTAWY, Publikation in Vorbereitung.
- 36 D.LIBERMANN, N.RIST, F.GRUMBACH, M.MOYEUX und S.CALS, C.R. Acad.Sci. **242**, 2409 (1956).
- 37 FUJISAWA PHARM.CO.LTD. (Erf. M.OHARA, Y.HARAOKA und A. SUGIHARA), Jap.Pat. 14,246 (21. Juli 1964)[Chem.Abstr. **61**, 16075f (1964)].
- 38 L.BASAGLIA und B.MARIANI, Ann.Chim. (Rome) **53**, 755 (1963).
- 39 W.W.PAUDLER und J.E.KUDER, J.Org.Chem. **31**, 809 (1966).
- 40 W.W.PAUDLER und L.S.HELMICK, J.Heterocycl.Chem. **3**, 269 (1966).
- 41 Y.MAKISUMI, H.WATANABE und K.TORI, Chem.Pharm.Bull.Japan **12**, 204 (1964).
- 42 J.L.VIDAL, Ph.D.Thesis, Université de Montpellier, 1968.
- 43 A.KREUTZBERGER und M.LEGER, J.Heterocycl.Chem. **18**, 1587 (1981).
- 44 A.KREUTZBERGER und M.LEGER, Arch.Pharm. (Weinheim) **315**, 47 (1982).

- 45 A.KREUTZBERGER und H.SCHIMMELPFENNIG, *Arzneim.-Forsch.* **31**, 288 (1981).
- 46 R.J.PUGMIRE und D.M.GRANT, *J.Am.Chem.Soc.* **93**, 1880 (1971).
- 47 R.J.PUGMIRE, M.J.ROBINS, D.M.GRANT und R.K.ROBINS, *J.Am. Chem.Soc.* **93**, 1887 (1971).
- 48 T.CLERC, E.PRETSCH und S.STERNHELL, ^{13}C -Kernresonanzspektroskopie, S. 56, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main 1973.
- 49 BADISCHE ANILIN- UND SODA-FABRIK AG (Erf. G.SCHEUERER, A. ZEIDLER und A.FISCHER), D.A.S. 1210242 (20. April 1964) [Chem.Abstr. **64**, 11226a (1966)].
- 50 A.ZEIDLER, A.FISCHER und G.SCHEUERER, *Z.Naturforsch.*, Teil B **24**, 740 (1969).
- 51 SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ (Erf. J.T. HACKMANN, J.T.W.MONTAGNE und B.CROSS), Brit.Pat. 1086522 (3. Sept. 1964) [Chem.Abstr. **65**, 2279d (1966)].
- 52 B.CROSS, C.L.DUNN, D.H.PAYNE und J.D.TIPTON, *J.Sci.Food Agric.* **20**, 340 (1969).
- 53 BADISCHE ANILIN- UND SODA-FABRIK AG, Belg.Pat. 702877 (21. Aug. 1967).
- 54 BADISCHE ANILIN- UND SODA-FABRIK AG (Erf. G.SCHULZE und G.WEISZ), D.A.S. 1237582 (28. Juli 1964) [Chem.Abstr. **67**, 53679t (1967)].
- 55 A.KREUTZBERGER, *Chem.Ber.* **99**, 2237 (1966).
- 56 A.KREUTZBERGER und B.MEYER, *Chem.Ber.* **105**, 1810 (1972).
- 57 L.S.J.LERMAN, *J.Mol.Biol.* **3**, 18 (1961).

- 58 T.A.MARKS und J.M.VENDITTI, Cancer Res. **36**, 496 (1976).
- 59 S.M.SIEBER, J.WHANG-PENG, D.G.JOHNS und R.H.ADAMSON, Biochem.Pharmacol. **22**, 1253 (1973).
- 60 R.OSIEKA, D.P.HOUCHENS, A.GOLDIN und R.K.JOHNSON, Cancer (Philadelphia) **40**, 2640 (1977).
- 61 A.KREUTZBERGER und S.LEYKE-RÖHLING, J.Fluorine Chem. **13**, 55 (1979).
- 62 J.S.EVANS und L.J.HAUKA, Experientia **24**, 922 (1968).
- 63 I.KLINE, R.J.WOODMAN, M.GANG, V.S.WARAVDEKAR, A.GOLDIN und J.M.VENDITTI, Cancer (Philadelphia) **27**, 1363 (1971).
- 64 H.STÄHELIN, Eur.J.Cancer **6**, 303 (1970).
- 65 A.KREUTZBERGER und M.LEGER, Arch.Pharm. (Weinheim) **315**, 438 (1982).
- 66 C.TAYLOR und V.K.STOELTING, Anesthesiology **21**, 29 (1960).
- 67 J.D.PARK, C.M.SNOW und J.R.LACHER, J.Am.Chem.Soc. **73**, 861 (1951).
- 68 H. OGURA, M.KAWANO und T.ITOH, Chem.Pharm.Bull. **21**, 2019 (1973).
- 69 D.W.DUNWELL und D.EVANS, J.Chem.Soc.Perkin I **1973**, 1588.
- 70 A.W.CHOW, D.R.JAKAS, B.P.TROTTER, N.M.HALL und J.R.E. HOOVER, J.Heterocycl.Chem. **10**, 71 (1973).
- 71 A.KREUTZBERGER und S.LEYKE-RÖHLING, Arch.Pharm. (Weinheim) **314**, 897 (1981).
- 72 A.KREUTZBERGER und H.SCHIMMELPFENNIG, Liebigs Ann.Chem. **1981**, 532.
- 73 A.KREUTZBERGER und B.RICHTER, Chem.-Ztg. **105**, 229 (1981).

- 74 A.KREUTZBERGER und M.LEGER, Arch.Pharm. (Weinheim) **315**, 651 (1982).
- 75 F.TROXLER und H.P.WEBER, Helv.Chim.Acta **57**, 2356 (1974).
- 76 E.C.TAYLOR und A.MCKILLOP, J.Am.Chem.Soc. **87**, 1986 (1965).
- 77 K.NAYARAJAN, M.D.NAIR und P.M.PILLAI, Tetrahedron **23**, 1683 (1967).
- 78 M.RIDI, S.CHECCHI und P.PAPINI, Ann.Chim. (Rome) **44**, 769 (1954).
- 79 A.DE CAT und A.VAN DORMAEL, Bull.Soc.Chim.Belg. **59**, 573 (1950).
- 80 BAYER AG (Erf. R.HILTMANN, H.WOLLWEBER, F.HOFFMEISTER und W.WIRTH), D.B.P. 1134981 (6. Mai 1960) [Chem.Abstr. **58**, 4480g (1963)].
- 81 J.W.DUNDEE und R.S.J.CLARKE, Br.J.Anaesth. **36**, 100 (1964).
- 82 P.A.J.JANSSEN und T.N.ALLEWIJN, Arzneim.-Forsch./Drug Res. **19**, 199 (1969).
- 83 M.HERRMANN, W.STEINBRECHER und W.HELDT, Arzneim.-Forsch./Drug Res. **20**, 977 (1970).
- 84 W.W.PAUDLER und T.J.KRESS, J.Org.Chem. **32**, 2616 (1967).
- 85 A.KREUTZBERGER und M.LEGER, Arch.Pharm. (Weinheim) (im Druck).
- 86 H.BUDZIKIEWICZ, Massenspektroskopie, S. 112, Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- 87 E.ZIEGLER und E.NÖLKEN, Monatsh.Chem. **92**, 1184 (1961).

LEBENS LAUF

13. Januar 1947 Geboren in Karlsbad als Sohn von
Josef Leger und seiner Ehefrau Franziska
geb. Hippmann
- 1953 - 1957 Volksschule St. Georgen in Bayreuth
- 1957 - 1966 Graf-Münster-Gymnasium in Bayreuth
19. Juli 1966 Abitur
- 1966 - 1968 Apotheken-Praktikum
5. März 1969 Pharmazeutische Vorprüfung in Bayreuth
- SS 1970 Pharmazie-Studium an der Phil.-Theol.
Hochschule in Passau
- WS1970/71-SS 1973 Pharmazie-Studium an der Freien Universität
Berlin
26. November 1974 Pharmazeutisches Staatsexamen
14. Januar 1975 Approbation als Apotheker
- April 1975 Beginn der vorliegenden Dissertation
- 1975 -1980 Wissenschaftlicher Assistent am Institut
für Pharmazie der Freien Universität Berlin
4. April 1982 Geburt des Sohnes Marcel-Philipp
20. August 1982 Heirat mit der Apothekerin Marianne Wachsmuth

